

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Agnieszka Słopeń

**BADANIA ASOCJACYJNE GENÓW KANDYDUJĄCYCH
W ZESPOLE NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ
I DEFICYTU UWAGI (ADHD)
Z WYBRANYMI FUNKCJAMI POZNAWCZYMI**

Poznań 2011

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Poznań 2011

© Copyright by Agnieszka Słopeń, Poznań 2011

Tytuł angielski

*Candidate genes association studies in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
with selected cognitive functions*

Recenzent

Prof. dr. hab. Joanna Hauser

Skład i łamanie

Mirosława Zajączkowska

Korekta techniczna

Grażyna Dromirecka

ISBN 978-83-7597-113-2

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
60-812 Poznań, ul. Bukowska 70

Ark. wyd. 16,9. Ark. druk. 20,0. Papier offsetowy 80 g/m² 70x100.

Format B5. Zam. nr 59/11.

Druk ukończono w kwietniu 2011 r.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	9
1. WSTĘP	13
1.1. WPROWADZENIE	13
1.2. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE	14
1.3. HISTORIA ADHD	17
1.4. ADHD U OSÓB DOROSŁYCH	21
1.5. PRZEGLĄD BADAŃ NAD ETIOLOGIĄ ADHD	22
1.5.1. ZMIANY NEUROBIOLOGICZNE I NEUROANATOMICZNE	23
1.5.2. KONCEPCJE NEUROPSYCHOLOGICZNE	26
1.5.3. CZYNNIKI GENETYCZNE	31
1.5.3.1. BADANIA POPULACYJNE, RODZIN, BLIŹNIĄT ORAZ DZIECI ADOPTOWANYCH	31
1.5.3.2. STRATEGIE BADAŃ GENETYCZNYCH W ADHD	32
Badania sprzężeń	32
Badania asocjacyjne	32
<i>Genome-wide association study</i> (GWAS)	33
1.5.3.3. GENETYKA MOLEKULARNA	33
1.5.3.3.1. GENY UKŁADU AMIN KATECHOLOWYCH	34
Gen transportera dopaminy (<i>DAT1</i>)	34
Geny receptorów dopaminy <i>DRD2</i> i <i>DRD3</i>	35
<i>DRD4</i>	36
<i>DRD5</i>	37
Gen β -hydroksylazy dopaminy (<i>DBH</i>)	37
Gen katecholo-O-metylotransferazy (<i>COMT</i>)	38
Gen transportera noradrenaliny (<i>NET/SLC6A2</i>)	38
Gen receptora adrenergicznego alfa 2A (<i>ADRA2A</i>)	39
Gen monoaminooksydazy A (<i>MAO-A</i>)	39
Gen białka presynaptycznego SNAP-25 (<i>SNAP-25</i>)	40
1.5.3.3.2. GENY UKŁADU SEROTONINERGICZNEGO	40
Gen transportera serotoniny (<i>5HTT/SERT</i>)	40
Geny receptorów serotoniny <i>5HTR2A</i> <i>5HTR1B</i>	41
1.5.3.3.3. POZOSTAŁE GENY KANDYDUJĄCE	41
Gen antagonisty receptora interleukiny 1 (<i>IL-1Ra</i>)	41
Gen receptora acetylocholinowego alfa 4 (<i>CHRNA4</i>)	42
1.5.3.3.4. GENY BIORĄCE UDZIAŁ W DOJRZEWANIU O.U.N.	42
Gen receptora kwasu N-metyloasparaginowego (<i>GRIN2A</i>)	42
Neurotrofowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF)	42
1.5.3.3.5. GENY I ŚRODOWISKO	43
1.5.3.3.6. ENDOFENOTYP ADHD	44
1.5.4. BADANIA PSYCHFARMAKOLOGICZNE	45
2. CELE BADANIA I HIPOTEZY BADAWCZE	47
CELE BADANIA	47
CELE BADANIA – SZCZEGÓŁOWE	47
HIPOTEZY	48

3. OSOBY BADANE	49
3.1. OSOBY CHORE NA ADHD	49
3.2. GRUPA KONTROLNA	49
4. MATERIAŁ I METODY	50
4.1. BADANIE KLINICZNE	50
4.1.1. KWESTONARIUSZE I SKALE DO OCENY KLINICZNEJ	50
4.1.2. TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE	51
5. METODY	54
5.1. BADANE POLIMORFIZMY	54
5.2. STARTERY DO PCR	55
5.3. GENOTYPOWANIE	56
Izolacja DNA z krwi obwodowej (metoda wysalania wg Millera i wsp. 1988)	56
Izolacja DNA ze śliny	56
Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR)	57
Analiza PCR – RFLP	57
Analiza PCR – VNTR	58
Metoda iPLEX Gold	58
5.4. ANALIZA STATYSTYCZNA	59
6. WYNIKI	60
6.1. RÓŻNICE W ROZKŁADACH ŚREDNICH WIEKU	60
Grupa badana i kontrolna	60
Grupa badana – podział na podtypy ADHD	60
Grupa badana i kontrolna – podział ze względu na płeć	61
Grupa badana – podział ze względu na podtypy oraz płeć	61
6.2. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD W KIERUNKU ADHD	61
6.3. SKALA NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI (ADHD RATING SCALE-IV) – WERSJA DLA RODZICÓW	64
6.4. KWESTIONARIUSZ CONNERSA – DLA RODZICÓW I NAUCZYCIELI	65
6.5. WYWIAD CIĄŻOWY, OKOŁOPORODOWY, WCZESNY ROZWÓJ DZIECKA	67
6.5.1. CIAŻA	67
6.5.2. PORÓD	69
6.5.3. OKRES NOWORODKOWY I NIEMOWLĘCY	70
6.6. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD	71
6.6.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ	72
6.6.2. CHARAKTERYSTYKA RODZEŃSTWA PACJENTÓW	75
6.6.3. CHARAKTERYSTYKA RODZICÓW PACJENTÓW	75
6.6.4. CHARAKTERYSTYKA RODZINY RODZICÓW PACJENTÓW	78
6.7. TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE	79
6.7.1. TEST CIĄGŁEGO WYKONANIA (CPT)	80
ADHD-KONTROLA	80
ADHD-PODTYPY	80
WIEK	81
PŁEĆ	82
6.7.2. METODA EKSPERYMENTALNA OPRACOWANA NA PODSTAWIE TESTU STROOPA	82
ADHD-KONTROLA	82
ADHD-PODTYPY	83
WIEK	84
PŁEĆ	85

6.7.3.	TEST SORTOWANIA KART WISCONSIN (WCST)	85
	ADHD-KONTROLA	85
	ADHD-PODTYPY	86
	WIEK	87
	PLEĆ	88
6.7.4.	TEST ŁĄCZENIA PUNKTÓW (TMT) A I B	88
	ADHD-KONTROLA	88
	ADHD-PODTYPY	88
	WIEK	88
	PLEĆ	89
6.7.5.	TEST PORÓWNYWANIA ZNANYCH KSZTAŁTÓW (MFFT)	89
	ADHD-KONTROLA	89
	ADHD-PODTYPY	89
	WIEK	90
	PLEĆ	91
6.7.6.	TEST FIGURY ZŁOŻONEJ REY'A-OSTERRIETHA (ROCF)	91
	ADHD-KONTROLA	91
	ADHD-PODTYPY	92
	WIEK	93
	PLEĆ	97
6.7.7.	ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ – FLUENCJA FONOLOGICZNA (FF)	97
	ADHD-KONTROLA	98
	ADHD-PODTYPY	98
	WIEK	99
	PLEĆ	99
6.7.8.	ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ – FLUENCJA KATEGORIALNA (FK)	100
	ADHD-KONTROLA	100
	ADHD-PODTYPY	100
	WIEK	101
	PLEĆ	102
6.8.	BADANIA MOLEKULARNE	102
6.8.1.	CZĘSTOŚCI GENOTYPÓW I ALLELI GENÓW	103
	GRUPA BADANA I KONTROLNA	103
	PODGRUPY Z UWZGLĘDNIENIEM PODZIAŁU NA PODTYPY	105
	PODGRUPY Z UWZGLĘDNIENIEM PODZIAŁU NA PLEĆ	107
6.8.2.	BADANE POLIMORFIZMY GENÓW A TESTY	
	NEUROPSYCHOLOGICZNE	108
	6.8.2.1. <i>DRD2</i> rs1800497	108
	6.8.2.2. <i>DRD2</i> rs1799732	109
	6.8.2.3. <i>DRD3</i> rs6280	109
	6.8.2.4. <i>DRD4</i> rs1800955	111
	6.8.2.5. <i>DRD4</i> 48VNTR	112
	6.8.2.6. <i>SLC6A3/DAT</i> rs27072	115
	6.8.2.7. <i>SLC6A3/DAT</i> rs463379	115
	6.8.2.8. <i>DAT</i> VNTR	119
	6.8.2.9. <i>COMT</i> rs4680	119
	6.8.2.10. <i>SNAP25</i> rs363039	122
	6.8.2.11. <i>SNAP25</i> rs363043	124
	6.8.2.12. <i>SNAP25</i> rs363050	127
	6.8.2.13. <i>5HTR2A</i> rs17288723	127
	6.8.2.14. <i>BDNF</i> rs6265	129

6.8.3. ANALIZA MOCY I ZGODNOŚĆ Z PRAWEM HARDY'EGO-WEINBERGA	131
6.8.4. PODSUMOWANIE: TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE – POLIMORFIZMY GENÓW	132
7. DYSKUSJA	135
7.1. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD W KIERUNKU ADHD	136
7.2. SKALA NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI (ADHD RATING SCALE-IV) – WERSJA DLA RODZICÓW	137
7.3. KWESTIONARIUSZ CONNERSA – DLA RODZICÓW I NAUCZYCIELI	137
7.4. WYWIAD CIĄŻOWY, OKOŁOPORODOWY I WCZESNY ROZWÓJ	138
7.4.1. CIAŻA	139
7.4.2. PORÓD	140
7.4.3. OKRES NOWORODKOWY I NIEMOWLĘCY	142
7.5. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD	144
7.5.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ	144
7.5.2. CHARAKTERYSTYKA RODZENSTWA PACJENTÓW	146
7.5.3. CHARAKTERYSTYKA RODZICÓW PACJENTÓW	147
7.5.4. CHARAKTERYSTYKA RODZINY RODZICÓW PACJENTÓW	147
7.6. TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE	148
7.6.1. TEST CIĄGŁEGO WYKONANIA (CPT)	149
7.6.2. METODA EKSPERYMENTALNA OPRACOWANA NA PODSTAWIE TESTU STROOPA	150
7.6.3. TEST SOTOWANIA KART WISCONSIN (WCST)	151
7.6.4. TEST ŁĄCZENIA PUNKTÓW (TMT) A I B	153
7.6.5. TEST PORÓWNYWANIA ZNANYCH KSZTAŁTÓW (MFFT)	153
7.6.6. TEST FIGURY ZŁOŻONEJ REY'A – OSTERRIETHA (ROCF)	155
7.6.7. ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ	158
FLUENCJA FONOLOGICZNA (FF)	158
FLUENCJA KATEGORIALNA (FK)	159
7.7. BADANIA MOLEKULARNE	160
7.7.1. BADANIA MOLEKULARNE A TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE	163
7.7.1.1. <i>DRD2</i> rs1800497	163
7.7.1.2. <i>DRD2</i> rs1799732	163
7.7.1.3. <i>DRD3</i> rs6280	163
7.7.1.4. <i>DRD4</i> rs1800955	164
7.7.1.5. <i>DRD4</i> 48VNTR	165
7.7.1.6. <i>DAT</i> rs27072	166
7.7.1.7. <i>DAT</i> rs463379	167
7.7.1.8. <i>DAT</i> VNTR	168
7.7.1.9. <i>COMT</i> rs4680	168
7.7.1.10. <i>SNAP25</i> rs363039	170
7.7.1.11. <i>SNAP25</i> rs363043	170
7.7.1.12. <i>SNAP25</i> rs363050	171
7.7.1.13. <i>5HTR2A</i> rs17288723	172
7.7.1.14. <i>BDNF</i> rs6265	173
8. PODSUMOWANIE	174
9. OGRANICZENIA BADANIA	179

10. WNIOSKI	180
Ocena kliniczna	180
Testy neuropsychologiczne	180
Badania molekularne	180
Badania molekularne a testy neuropsychologiczne	181
11. PIŚMIENNICTWO	182
12. ZAŁĄCZNIKI	210
13. STRESZCZENIE	233
14. SUMMARY	236

WYKAZ SKRÓTÓW

5HT	serotonina
5HT _{2A}	receptor serotoninowy 2A
A	adenina
ADD	„zespół deficytu uwagi”
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (<i>attention-deficit hyperactivity disorder</i>)
ADHD-C	podtyp mieszany ADHD
ADHD-HI	podtyp ADHD z przewagą nadruchliwości i impulsywności
ADHD-IA	podtyp ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi
BAS	system behawioralnej aktywacji (<i>behavioral activation system</i>)
BDNF	neurotrofowy czynnik pochodzenia mózgowego
BIS	system behawioralnego hamowania (<i>behavioral inhibition system</i>)
C	cytozyna
CC	liczba poprawnie ułożonych kategorii; test WCST
CD	zaburzenia zachowania
CHAD	zaburzenie afektywne dwubiegunowe
COMT	katecholo-O-metylotransferaza
CONCEPT	procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną; test WCST
CPT	Test Ciągłego Wykonania (<i>Continuous Performance Test</i>)
DA	dopamina
DAT	transporter dopaminy
DBH	β-hydroksylaza dopaminy
Del	delecja
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
DTP	deoksynukleotydy
DRD2	receptor dopaminowy D2
DRD3	receptor dopaminowy D3
DRD4	receptor dopaminowy D4
DSM-IV	Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EDTA	kwas etylenodiaminotetraoctowy (<i>Ethylene Diamine Tetraacetic Acid</i>)
FF	fluencja fonologiczna
FK	fluencja kategorialna (semantyczna)
fMRI	rezonans magnetyczny czynnościowy (<i>magnetic resonance imaging</i>)
G	guanina
Gly	glicyna
GWAS	<i>Genome-wide association study</i>
HI	objawy nadruchliwości i impulsywności
His	histydyna
IL-1Ra	receptor interleukiny 1
IA	objawy zaburzeń koncentracji uwagi

ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Przyczyn Zgonów (<i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems</i>)
II	iloraz inteligencji
Ins	insercja
IUGR	zespół wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu
K czas	czas wykonania kopii; test ROCF
KKATE	kategoria rysunku w kopii; test ROCF
K PKT	liczba punktów uzyskanych podczas przerysowywania kopii; test ROCF
MBD	minimalne uszkodzenia mózgu (<i>minimal brain damage</i>)
Met	metionina
MFFT	Test Porównywania Znanych Kształtów (<i>The Matching Familiar Figures Test</i>)
mRNA	informacyjny RNA
NA	noradrenalina
NET	transporter noradrenaliny
NMDA	receptor kwasu N-metyloasparaginowego
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
NPE	procent błędów niepersewacyjnych; test WCST
OCD	zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
ODD	zaburzenie opozycyjno-buntownicze
o.u.n.	ośrodkowy układ nerwowy
p	krótkie ramię chromosomu
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (<i>polymerase chain reaction</i>)
PE	procent błędów persewacyjnych; test WCST
PET	pozytronowa tomografia emisyjna (<i>positron emission tomography</i>)
pz	para zasad
q	długie ramię chromosomu
R czas	czas wykonania reprodukcji z pamięci; test ROCF
RFLP	polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (<i>restriction fragments length polymorphism</i>)
RKATE	kategoria rysunku w reprodukcji z pamięci; test ROCF
ROCF	Test Figury Złożonej Rey'a – Osterrietha (<i>The Rey Complex Figure</i>)
R PKT	liczba punktów uzyskanych podczas wykonywania reprodukcji z pamięci; test ROCF
RPM	obroty na minutę (<i>rotation per minute</i>)
r.ż.	rok życia
SAP	fosfataza alkaliczna z krewetek
SD	odchylenie standardowe
Ser	seryna
SNAP-25	białko presynaptyczne SNAP-25
SNP	polimorfizm pojedynczego nukleotydu (<i>single nucleotide polymorphism</i>)
SPECT	emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (<i>single photon emission computed tomography</i>)
T	tymina

TDT	test nierównowagi transmisji allelu od zdrowego rodzica do chorego dziecka (<i>Transmission Disequilibrium Test</i>)
TMT	Test Łączenia Punktów część A i B (<i>The Trail Making Test A and B</i>)
T.O.V.A	Test Zmienności Uwagi (<i>test of variables of attention</i>)
TRIALS	liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii; test WCST
Tyr	tyrozyna
UM	Uniwersytet Medyczny
UTR	rejon genu nieulegający translacji (<i>untranslated region</i>)
Val	walina
VNTR	zmienna liczba powtórzeń tandemowych (<i>variable number of tandem repeats</i>)
WCST	Test Sortowania Kart Wisconsin (<i>Wisconsin Card Sorting</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WIM	wskaźnik impulsywności; test MFFT

1. WSTĘP

1.1. WPROWADZENIE

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (*attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD; według klasyfikacji DSM-IV; *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) lub zaburzenie hiperkinetyczne (*hyperkinetic disorder*; według klasyfikacji ICD-10; *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*) jest najczęstszym zaburzeniem neuropsychiatrycznym pojawiającym się u dzieci przed 7. rokiem życia (r.ż.). Zaburzenie charakteryzuje się nasilonymi deficytami uwagi, nadruchliwością i impulsywnością, które występują ze zmiennym nasileniem w różnych sytuacjach społecznych. Pacjenci z ADHD często mają trudności szkolne w relacjach z rówieśnikami oraz zwiększone ryzyko problemów psychiatrycznych i społecznych w okresie dorosłości.

W zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych oraz badanej populacji rozpowszechnienie ADHD u dzieci w wieku szkolnym wynosi od 1–2% (według ICD-10) do 3–5% (według DSM-IV), ze średnim światowym rozpowszechnieniem wśród dzieci i młodzieży wynoszącym 5,3% [335]. Według innych autorów może ono osiągać nawet 5–10% u dzieci w wieku szkolnym, od 2,5 do 4% u młodzieży oraz od 2,5 do 4,4% u osób dorosłych [135, 149, 389]. Szczyt rozpowszechnienia ADHD przypada na 6–9 r.ż. Najbardziej rozpowszechnionym podtypem ADHD według klasyfikacji DSM-IV jest podtyp mieszany (*combined type*, ADHD-C), który występuje u 50–75% populacji chorych. Podtyp z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi (*predominantly inattentive type*, ADHD-IA) stwierdza się u 20–30% pacjentów z ADHD, a podtyp z przewagą nadruchliwości i impulsywności (*predominantly hyperactive-impulsive type*, ADHD-HI) u mniej niż 15% chorych [289, 300, 444, 454]. ADHD częściej występuje u chłopców [323]. Na jedną dziewczynkę z rozpoznaniem ADHD przypada od 2 do 10 chłopców. Prawdopodobnie związane to jest z częstszym występowaniem u dziewczynek podtypu ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi (ponad 2 razy częściej niż u chłopców). Dodatkowo u chłopców znacznie częściej stwierdzamy impulsywność, nadmierną niekontrolowaną ruchliwość oraz zachowania agresywne, a tym samym objawy, które powodują trudności zwiększające potrzebę diagnozowania ich przyczyn. Natomiast różnice w występowaniu ADHD pomiędzy płcią zmniejszają się wraz z wiekiem pacjentów, a także zanikają w przypadku dzieci, które nie są kierowane na badania (*non-referred samples*). Te dzieci dodatkowo nie różnią się współchorobowością, historią leczenia oraz zdiagnozowanym podtypem ADHD [51, 149]. W badaniach Biedermana i wsp. najbardziej rozpowszechnionym podtypem w tej grupie pacjentów był ADHD-C (58% – dziewczęta i 61% – chłopcy), w dalszej kolejności ADHD-IA (odpowiednio 25% i 27%) oraz ADHD-HI (odpowiednio 13% i 9%). Objawy u dziewczynek rozpoczynają się później (3,5 r.ż.) niż u chłopców (2,7 r.ż.). Większość badaczy uważa, że objawy ADHD utrzymują się nadal w późniejszym okresie życia: u 70% pacjentów w okresie dorastania i u 30–66% w wieku dorosłym [219]. Badania przeprowadzone przez Larsona i wsp. wykazały zmniejszanie się objawów nadruchliwości i impulsywności (HI) w czasie, natomiast utrzymywanie się objawów zaburzeń koncentracji uwagi (IA) [246].

W kolejnych badaniach wskazywano na częstsze rozpowszechnienie ADHD-C w okresie dzieciństwa, natomiast ADHD-IA u młodzieży oraz dorosłych, a także późniejszy początek tego ostatniego podtypu [200, 446]. Dzieci, młodzież oraz dorośli z podtypem ADHD-IA mają mniej dodatkowych problemów emocjonalnych, z zachowaniem oraz w relacjach z innymi w porównaniu z osobami z pozostałymi podtypami ADHD. Młodzi z dominującymi problemami w koncentracji uwagi (zarówno z podtypem mieszanym, jak i z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi) mają większe problemy z nauką w porównaniu z osobami przejawiającymi większe nasilenie objawów (HI). Pacjenci z ADHD-C częściej wykazują większe nasilenie objawów, większe problemy w sytuacjach o mniejszym nadzorze i strukturze, częściej stwierdzamy u nich dodatkowe zaburzenia psychiczne oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych [402].

U 59–87% pacjentów z ADHD stwierdza się współwystępowanie dodatkowych zaburzeń, w tym specyficznych zaburzeń rozwoju mowy oraz innych specyficznych zaburzeń rozwoju i umiejętności szkolnych, zaburzeń zachowania (*conduct disorder*, CD), opozycyjno-buntowniczych (*oppositional defiance disorder*, ODD), lękowych, obsesyjno-kompulsyjnych (*obsessive-compulsive disorder*, OCD), nikotynizmu, nadużywania substancji psychoaktywnych, tików, ale także zespołu Tourett’a, epizodów depresyjnych. Dziewczynki mają większe ryzyko współwystępowania zaburzeń lękowych oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych, natomiast chłopcy większe ryzyko depresji, zaburzeń zachowania i opozycyjno-buntowniczych [53, 74, 285]. Według niektórych doniesień bardzo często (nawet 60–90%) z ADHD współwystępuje zaburzenie afektywne dwubiegunowe (CHAD) o wczesnym (*early onset*; objawy przed 18. r.ż.), a szczególnie o bardzo wczesnym początku (*very early onset*; objawy przed 13. r.ż.) [54]. Dzieci rodziców z CHAD trzy razy częściej chorują na ADHD w porównaniu z populacją ogólną, natomiast krewni pacjentów z ADHD dwa razy częściej na CHAD [143]. Wielu autorów podkreśla, że częstość ADHD oraz CHAD wśród krewnych wzrasta szczególnie w przypadku współwystępowania u pacjenta objawów obu zaburzeń. Wiek początku CHAD u pacjentów z ADHD w dzieciństwie jest niższy w porównaniu z początkiem CHAD u osób bez ADHD (odpowiednio 11 vs 24 lata) [144]. Faraone i wsp. uważają, że geny odpowiedzialne za oba zaburzenia mogą być przekazywane niezależnie przez rodziców swoim dzieciom albo istnieje zjawisko kosegregacji, czyli wspólnego, zależnego przekazywania genów predysponujących do rozwoju obu zaburzeń [147].

1.2. KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Rozpoznanie ADHD stawiamy na podstawie objawów klinicznych przy użyciu kryteriów diagnostycznych klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-IV TR (rewizja DSM-IV wydana w 2000 roku). Klasyfikacja DSM-IV TR dzieli objawy na dwie grupy (zaburzenia uwagi i nadruchliwość/impulsywność), a także pozwala na rozpoznanie podtypów zaburzenia: z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi, z przewagą nadruchliwości i impulsywności oraz podtypu mieszanego. Natomiast klasyfikacja ICD-10 dzieli objawy na trzy grupy (zaburzenia uwagi, nadruchliwość, impulsywność) oraz nie wyróżnia podtypów zaburzenia, przez co obejmuje głównie pacjentów o mieszanym obrazie objawów. Upośledzenie funkcjonowania społecznego, zawodowego lub szkolnego dziecka z ADHD powinno być istotne klinicznie i występować przynajmniej w dwóch sytuacjach (np.

w szkole i w domu). Rozpoznanie ADHD nie możemy postawić w przypadku występujących u pacjenta objawów spełniających kryteria całościowych zaburzeń rozwojowych, schizofrenii lub innych psychoz, epizodu maniakalnego, depresyjnego lub zaburzeń lękowych.

Rozpoznanie zaburzeń hiperkinetycznych według klasyfikacji ICD-10 stawiamy w przypadku występowania u pacjenta objawów dotyczących zaburzeń koncentracji uwagi (6 z 9 wymienionych), jak i nadruchliwości (3 z 5) oraz impulsywności (1 z 4).

Badawcze kryteria diagnostyczne według klasyfikacji ICD-10 wydanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 1993 roku.

1. Zaburzenia koncentracji uwagi

- a. Częste nie zwracanie bliższej uwagi na szczegóły lub częste beztroskie błędy w pracy szkolnej, pracy zawodowej lub w innych czynnościach.
- b. Częste niepowodzenia w utrzymaniu uwagi na czynnościach związanych z zabawą lub zadaniach.
- c. Często wydaje się nie słyszeć, co zostało do niego (do niej) powiedziane.
- d. Niepowodzenia w postępowaniu wg instrukcji albo lub w kończeniu pracy szkolnej, pomocy w domu lub obowiązków w miejscu pracy (ale nie z powodu zachowania opozycyjnego, ani niezrozumienia poleceń).
- e. Często upośledzona umiejętność organizowania zadań i aktywności.
- f. Częste unikanie lub silna niechęć do takich zadań, jak praca domowa wymagająca wytrwałości i wysiłku umysłowego.
- g. Częste gubienie rzeczy niezbędnych do niektórych zadań lub czynności, jak: wyposażenie szkolne, ołówki, zabawki, narzędzia, książki.
- h. Często łatwa odwracalność uwagi przez zewnętrzne bodźce.
- i. Częste zapomnianie w toku codziennej aktywności.

2. Nadmierna aktywność

- a. Niespokojnie porusza rękoma lub stopami albo wierci się na krześle.
- b. Opuszcza siedzenie w klasie lub w innych sytuacjach, w których oczekiwane jest utrzymanie pozycji siedzącej.
- c. Często nadmierne rozbieganie lub wtrącanie się w sytuacjach, w których jest to niewłaściwe (w wieku młodzieńczym lub u dorosłych może występować jedynie poczucie niepokoju).
- d. Często przesadna hałaśliwość w zabawie lub trudność zachowania spokoju w czasie wypoczynku.
- e. Przejawia utrwalony wzorec nadmiernej aktywności ruchowej, praktycznie nie modyfikowany przez społeczny kontekst i oczekiwania.

3. Impulsywność

- a. Często udziela odpowiedzi zanim pytanie jest dokończony.
- b. Często nie umie czekać w kolejce lub doczekać się swej rundy w grach lub innych sytuacjach grupowych.
- c. Często przerywa lub przeszkadza innym (np. wtrąca się do rozmów lub gier innych osób).
- d. Wypowiada się nadmiernie bez uwzględnienia ograniczeń społecznych.

Kryteria DSM-IV TR wymagają do postawienia rozpoznania obecności 6 lub większej liczby objawów z kategorii zaburzeń koncentracji uwagi i nadruchliwości/impulsywności. Według tej klasyfikacji, jeżeli dziecko wykazuje co najmniej 6 z 9 objawów

w sferze nieuwagi i żadnego lub mniej niż 6 objawów w sferze nadruchliwości/impulsywności, to możemy rozpoznać u niego ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi. Jeśli w jego zachowaniu dominują objawy nadruchliwości/impulsywności (6 z 9 objawów) przy niewielkim nasileniu objawów zaburzeń koncentracji uwagi (żadnego lub mniej niż 6 z 9 objawów) możemy rozpoznać podtyp z przewagą nadruchliwości i impulsywności. Natomiast w przypadku, gdy obserwujemy nasilone objawy z obu wyróżnionych wymiarów (co najmniej 6 objawów z wymiaru nieuwagi i nadruchliwości/impulsywności, łącznie 12 objawów) rozpoznajemy podtyp mieszany ADHD. Objawy muszą się utrzymywać przez co najmniej 6 miesięcy w stopniu utrudniającym funkcjonowanie lub niewspółmiernym do poziomu rozwoju pacjenta. Dodatkowym kryterium w obu wymienionych klasyfikacjach jest wiek pojawienia się objawów przed 7. r.ż., a także stały wzorzec objawów pojawiających w kilku środowiskach (dom, szkoła, praca), wpływający na upośledzenie funkcjonowania dziecka.

Objawy kryterialne ADHD według klasyfikacji DSM-IV TR wydanej przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne w roku 2000.

I. Zaburzenia uwagi:

- a. Często nie zwraca uwagi na detale lub robi błędy wynikające z nieuwagi w pracach szkolnych i innych aktywnościach.
- b. Często ma trudności z utrzymaniem uwagi na zadaniach lub aktywności zabawowej (np. w grach).
- c. Często wy daje się, że nie słucha, gdy ktoś mówi bezpośrednio do niego.
- d. Często nie wykonuje poleceń, nie stosuje się do instrukcji, nie kończy rozpoczętych prac szkolnych, zadań, obowiązków, przy czym nie wynika to z postawy buntowniczej ani z niezrozumienia poleceń.
- e. Często ma trudności ze zorganizowaniem sobie zajęć lub innych aktywności.
- f. Często unika, nie lubi i stara się opóźnić rozpoczęcie zadań wymagających wysiłku umysłowego, takich jak nauka szkolna czy odrabianie lekcji.
- g. Często gubi rzeczy niezbędne do pracy lub innych czynności, np. zabawki, przybory szkolne, książki, narzędzia.
- h. Łatwo rozprasza się pod wpływem bodźców zewnętrznych.
- i. Często zapomina o różnych codziennych obowiązkach, czynnościach.

II. Nadruchliwość/impulsywność

1) Nadruchliwość:

- a. Często porusza nerwowo rękami lub nogami, wierci się na krześle, nie jest w stanie usiedzieć w miejscu.
- b. Często wstaje z miejsca w sytuacjach, w których jest to niestosowne i wymagane jest spokojne siedzenie.
- c. Często biega dookoła, wspina się na meble, mimo że jest to niewłaściwe zachowanie.
- d. Często ma trudności ze spokojnym bawieniem się lub odpoczywaniem.
- e. Często jest w ruchu, „biega jak nakręcone”.
- f. Często jest nadmiernie gadatliwe.

2) Impulsywność:

- g. Często udziela odpowiedzi, zanim pytanie zostanie zadane do końca.
- h. Często ma kłopoty z zaczekaniem na swoją kolej.
- i. Często przerywa lub przeszkadza innym, wtrąca się do rozmowy lub zabawy.

1.3. HISTORIA ADHD

Objawy nadruchliwości, impulsywności oraz trudności w koncentracji uwagi, początkowo głównie w okresie wczesnodziecięcym, wzbudzały zainteresowanie badaczy od kilku wieków. Już w 1798 roku szkocki lekarz Alexander Crichton napisał książkę „*An inquiry into the nature and origin of mental derangement: comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind and a history of the passions and the effects*”, w której opisał różne zaburzenia występujące u dzieci i dorosłych. Starał się zanalizować i wyodrębnić kilka głównych zasad z szeregu różnych chorób, porzucił spekulacje o przyczynach moralnych i duchowych objawów pojawiających się u „psychicznie obłąkanych” lub objawach, jako chorobie z założenia [321]. W swojej książce opisał dwa typy zaburzeń uwagi. Pierwszym stanem była nieuwaga (*inattention*), czyli osłabienie siły uwagi, która według autora była patologiczną niezdolnością „wzbudzenia” uwagi i wynikała z „wyczerpującej drażliwości” nerwów. Uważał on, że na osłabienie siły uwagi może wpływać stan fizyczny organizmu (w tym różne choroby, guzy mózgu, urazy głowy, słaba dieta, padaczka), a także niewystarczające lub nadmierne wykorzystanie zdolności. Kolejną opisaną przez autora „zmianą chorobową” dotyczącą uwagi była „niezdolność utrzymania uwagi na jednym przedmiocie z wymaganą stałością”. Crichton uważał, że zwykle jest ona spowodowana nienaturalną lub chorobową „wrażliwością” nerwów, z którą człowiek może się urodzić lub, która jest spowodowana jakąś chorobą. Według autora ten rodzaj deficytu uwagi nie wynikał z problemów moralnych lub wyczerpania nerwów, ale z „ich nadmiernej drażliwości”. W swojej książce opisał dzieci, u których zaobserwował opisane deficyty uwagi, a zaburzenie nazwał „niepokojem psychicznym” (*mental restlessness*). Autor zauważył, że dotknięte nim dzieci często „wierciły się”, były niezdolne skoncentrować się w szkole, dlatego zasugerował dla nich specjalne interwencje edukacyjne. Crichton zaobserwował także, że objawy zaburzenia zwykle zanikają w okresie dorastania dziecka. Wydaje się, że opisane przez autora zaburzenie najbardziej zbliżone jest do podtypu ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi.

Kolejną osobą opisującą nadpobudliwość psychoruchową był niemiecki lekarz Heinrich Hoffman (1865). Był on autorem książek dotyczących zagadnień medycznych, psychiatrii, ale również poezji oraz opowiadań dla dzieci. W swoich poematach uwiecznił wiele zaburzeń dziecięcych, z którymi wcześniej spotkał się w swojej praktyce medycznej [407]. W opowiadaniu „*The Story of Fidgety Philip*” opisał chłopca, u którego obecnie moglibyśmy rozpoznać objawy ADHD.

Wielu autorów za pierwszego badacza opisującego zespół nadruchliwości z deficytem uwagi (*attention deficit/hyperactivity disorder* – ADHD) uznaje angielskiego pediatrę Georga Stilla, który w 1902 roku opublikował serię wykładów przedstawionych w The Royal College of Physicians w Anglii [408, 409, 410]. Wykłady opisywały grupę 43 dzieci z poważnymi problemami w utrzymaniu uwagi, większość z nich była nadruchliwa, agresywna, buntownicza, nadmiernie emocjonalna, porywcza, nieprzestrzegająca reguł, złośliwa, łatwo ulegająca wypadkom i wykazująca małą „wolę kontroli” swojego zachowania. U części z nich obserwowano także okrucieństwo i nieuczciwość. Still przypuszczał, że kluczowa dla tego zachowania była potrzeba natychmiastowej gratyfikacji, a nadmierna emocjonalność (porywczosć) była najbardziej powszechnym i znaczącym atrybutem. Zaobserwował on również, że wiele z tych dzieci było niewrażliwych na karę

i często po jej odbyciu w krótkim czasie angażowało się w te same aktywności. Autor zwrócił też uwagę na fakt pojawiania się problemów z zachowaniem już u dzieci przed 8. rokiem życia oraz częstszego ich występowania u chłopców w porównaniu z dziewczynkami (3:1). Still uważał, że te dzieci wykazują duży „defekt moralnej kontroli” (*defect in moral control*) swojego zachowania. Definiował ją, jako „kontrolę działania w zgodności z pomysłem dobrym dla wszystkich”. Moralna kontrola według Stilla była myślą wynikającą z poznawczego, świadomego porównania z indywidualną zależną od woli aktywnością. Porównanie to powinno nieodłącznie włączać zdolność do zrozumienia konsekwencji swojego działania w czasie, a także prowadzić do utrzymania w umyśle informacji o nim, jego kontekście oraz o samej aktywności. Still uważał, że proces porównywania działania do zasad dotyczących większego dobra włącza krytyczny element świadomości, poznawczych relacji ze środowiskiem lub samoświadomości. Według autora w przedstawionym procesie ważny był również poziom rozwoju intelektualnego oraz wola lub chęć zatrzymania działania. Wolę postrzegał, jako pierwotnie hamującą w swojej naturze, a bodziec do określonego działania musiał wykazywać większą siłę niż bodźce do realizacji pomysłów „lepszyc dla wszystkich”. Still wysunął hipotezę, że podatność do „defektu moralności” wynika z podłoża biologicznego, „modyfikacji komórek nerwowych” (uszkodzenia o.u.n. m.in. okołoporodowego, chorób, guzów) lub dziedzictwa. Swoje przypuszczenia opierał na obserwacji członków rodzin pacjentów, u których często stwierdzano zaburzenia afektywne, alkoholizm, próby samobójcze, padaczkę oraz „moralną degenerację” [28]. U kilkorga opisywanych przez siebie dzieci Still stwierdzał dodatkowe zaburzenia, w tym tiki. Still uważał także, że do tej kategorii zaburzenia powinny być włączone tylko te dzieci, które wykazywały chorobowe (organiczne) defekty moralnej kontroli i potwierdzone adekwatne wychowanie.

Kolejne wczesne obserwacje dotyczyły związku pomiędzy objawami występującymi w nadpobudliwości u dzieci (nadruchliwość, męczliwość, zachowania impulsywne, problemy z uwagą, trudności w uczeniu się), a uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (uraz lub zapalenie) [30, 130, 411]. Wczesnym zwolennikiem takiego punktu widzenia był Tredgold (1908). Utrzymywał on, że konsekwencje łagodnego, prenatalnego uszkodzenia mózgu mogą być subtelne, bez oznak fizycznych i często nie są wykryte przed okresem szkolnym, kiedy to wzrastają wymagania w stosunku do dziecka [28]. W następnych latach pediatrizy zwrócili uwagę na występowanie powyższych objawów u osób po przebytej epidemii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w latach 1917–1918. Pojawiający się zespół objawów określono „zaburzeniem zachowania po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych” (*postencephalitic behavior disorder*). Zwrócenie uwagi na związek infekcji wirusowej z późniejszymi problemami behawioralnymi i poznawczymi skutkowało ogromną liczbą badań nad konsekwencjami urazów okołoporodowych, wczesnej świnki, padaczki, zatrucia oraz urazów głowy u dzieci. Te badania oraz badania na zwierzętach doprowadziły do postawienia hipotezy, że u podłoża ADHD i jego różnych problemów leży uszkodzenie mózgu, najprawdopodobniej płata czołowego [255]. Pojawiające się objawy tłumaczono uszkodzeniami okołoporodowymi lub zapaleniami nawet wtedy, gdy wywiad kliniczny na to nie wskazywał. Strauss i Lehtinen (1947) opisywali dzieci z objawami nadpobudliwości, jako osoby z „uszkodzeniami mózgu” (*brain-injured child*). Ze względu na zwykle prawidłowy poziom rozwoju intelektualnego tych pacjentów i brak ewidentnych dowodów na uszkodzenie mózgu termin zaburzenia stopniowo ewaluował. W latach 1950–1960 zaczęto określać występowanie

tych objawów u dzieci mianem „minimalnych uszkodzeń mózgu” (*minimal brain damage*, MBD) lub „zespołem mikrouszkodzeń mózgu” [28].

Pod koniec lat 50. i we wczesnych latach 60. zaczęto kwestionować koncepcję MBD, jako przyczyny wyjaśniającej nadpobudliwość psychoruchową u dzieci. Zwolennicy takiego poglądu uważali, że koncepcja MBD jest nadmiernie ogólna, służy do opisywania bardzo różnych objawów, dotyczy dzieci, u których występowanie objawów neurologicznych nie jest jasne [194]. Większość badaczy uważała, że takie objawy oczywiście mogą pojawić się w przypadku uszkodzenia mózgu, ale mogą się także pojawiać w przypadku jego ewidentnego braku. Nadal uważano, że przyczyny zaburzenia są biologiczne, jednak zaczęto bardziej zwracać uwagę na nieprawidłowe mechanizmy funkcjonowania mózgu, takie jak obniżona reaktywność lub wzbudzenie, deficyty neurotransmiterów lub neurologiczna niedojrzałość [28].

W tym okresie podkreślano także konieczność stosowania bardziej specyficznej nazwy zaburzenia i skupienia się raczej na obserwacji objawów nadpobudliwości u chorych, niż leżących u ich podłoża przyczyn. Dlatego kolejni autorzy zaproponowali takie nazwy, jak: zespół nadaktywności (*hyperactivity syndrome*) lub nadruchliwości (*hyperkinetic syndrome*) oraz „zespół nadaktywności dziecięcej” (*hyperactive child syndrome*) [90, 250]. Chess podkreślał, że ważną cechą zaburzenia jest stopień aktywności dziecka (nadmierna jej szybkość lub/i stała ruchliwość) potwierdzony obiektywnie, niezależnie od subiektywnej oceny rodziców oraz nauczycieli. Uważał on również, że stwierdzane u dziecka objawy nie wynikają z błędów wychowawczych, a tym samym nie są „winą” rodziców. W tym czasie podkreślano również pogląd, trwający do lat 80., że stosunkowo łagodne objawy występujące u dzieci znacznie zmniejszają się lub zanikają przed okresem dorastania. Godny uwagi jest również fakt, że w omawianym czasie definicja „reakcji hiperkinetycznej w dzieciństwie” (*hyperkinetic reaction of childhood*) pojawiła się w oficjalnej diagnostycznej nomenklaturze – DSM-II (druga edycja; 1968). Rekomendowanym leczeniem była krótkoterminowa terapia lekami psychostymulującymi, psychoterapia oraz oddziaływanie na terenie szkoły [28, 357].

Przedstawione powyżej poglądy rozwijały się głównie w Stanach Zjednoczonych, natomiast w Europie, szczególnie w Wielkiej Brytanii koncepcja o uszkodzeniu mózgu, jako przyczynie pojawiających się objawów utrzymywała się do lat 70. Uważano, że objawy zaburzenia nie są powszechne, a pojawiają się głównie w towarzystwie innych objawów uszkodzenia (np. padaczka, upośledzenie umysłowe), w przypadku przebytego urazu lub infekcji ośrodkowego układu nerwowego. Te rozbieżności poglądów prowadziły do, trwającego do lat 80., odmiennego spojrzenia na rozpowszechnienie zaburzenia, kryteria diagnostyczne oraz leczenie.

We wczesnych latach 70. ub. wieku wielu badaczy zaczęło rozszerzać definicję nadaktywności, włączając do charakterystyki zaburzenia objawy, które wcześniej uznawano za towarzyszące, takie jak impulsywność, problemy z koncentracją uwagi, niską tolerancję frustracji, podatność na dystraktory oraz skłonność do zachowań agresywnych. Wender, ściśle związany z koncepcjami neurologicznymi nadpobudliwości u dzieci, był jednym z bardziej znaczących badaczy próbujących powiązać szereg objawów występujących u dzieci w jedną medyczną diagnozę [28]. Chociaż diagnoza „minimalnej dysfunkcji mózgu” (*minimal brain dysfunction*, MBD) została oficjalnie przyjęta w 1966 r. przez United States Public Health Service (USPHS) dla opisanego impulsywnego i zakłócającego spokój zachowania dzieci, dopiero Wender starał się ją bardziej ujednolicić

[441]. Przedstawił on charakterystykę psychologiczną dzieci z MBD, która obejmowała sześć grup objawów, takich jak: problemy z ruchliwością, uwagą i w funkcjonowaniu percepcyjno-poznawczym, z nauką, kontrolą impulsów oraz relacjami interpersonalnymi i emocjami.

W tym okresie wzrosła też liczba badań podkreślających kluczową rolę zaburzeń uwagi, a nie nadruchliwości, w rozwoju ADHD u dzieci [119]. Badacze stwierdzili, że nie wszystkie dzieci z nadruchliwością łatwo się rozpraszają, a problemy w utrzymaniu uwagi mogą pojawiać się nawet w przypadku braku znaczących dystraktorów. Douglas i Campbell uważały, że takie problemy, jak brak koncentracji, nieuwaga oraz „śnienie na jawie” (*daydreaming*) są ściśle związane z impulsywnością [81, 116]. Impulsywność, jako kategoria, została podzielona na trzy podtypy: werbalną, poznawczą oraz motoryczną. Douglas uważała, że pojawiające się w ADHD objawy mogą wyjaśniać cztery główne deficyty: organizacja i utrzymywanie uwagi lub wysiłku umysłowego, hamowanie odpowiedzi impulsywnych, modulacja poziomów wzbudzenia w zależności od wymagań sytuacyjnych oraz zazwyczaj silne tendencje do szukania natychmiastowego wzmocnienia. Douglas wraz ze swoim zespołem do badania dzieci z nadruchliwością wykorzystwała test ciągłości uwagi (*continuous-performance test*, CPT). Stwierdzili oni, że te dzieci mają ogromne problemy w utrzymaniu uwagi i czujności. Przez kolejne lata badania były wielokrotnie powtarzane i potwierdzone [102, 156]. Pod koniec lat 70. zaczęto również coraz częściej podkreślać, że pomimo tego, że nadruchliwość dzieci znacznie zmniejsza się do okresu dorastania, to jednak problemy z koncentracją oraz kontrolą impulsywności pozostają. Prace nad zaburzeniami uwagi były inspiracją do stworzenia w 1980 roku, w III edycji DSM, terminu oraz kryteriów diagnostycznych „zespołu deficytu uwagi” (*Attention Deficit Disorder*, ADD) z lub bez nadruchliwości. Odmienność poglądów dotyczących objawów nadruchliwości u dzieci w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie miała swoje odzwierciedlenie również w oficjalnych klasyfikacjach. W europejskiej klasyfikacji ICD-9 (Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Zaburzeń Psychiczych, *International Classification of Diseases*; 1978) nadruchliwość nadal uznawano za kluczową dla zaburzenia. Wyróżnienie w klasyfikacji DSM-III dwóch podtypów zaburzenia wzbudziło wiele kontrowersji. Prowadzone badania skutkowały rozbieżnymi wynikami, jednak w większości z nich podkreślano, że dzieci z rozpoznaniem poszczególnych podtypów zaburzenia znacznie różnią się między sobą. Jednak wyniki tych badań pojawiły się zbyt późno i w rewizji III edycji DSM (DSM-III-R, 1987) przedstawiono kryteria tylko dla ADD z nadruchliwością, a w celu poprawy kryteriów opisujących zaburzenie nazwę ADD zmieniono na ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi; *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*). Było to ważne z kilku powodów. Po pierwsze wydzielono trzy oddzielne listy objawów – dotyczących zaburzeń uwagi, nadruchliwości i impulsywności oraz ustalono punkt odcięcia konieczny do ustalenia rozpoznania. Po drugie poszczególne pozycje listy objawów były teraz wyróżnione na podstawie bardziej empirycznie ustalonych wymiarów zachowania dziecka (na podstawie stosowanych skal oceny). W latach 80., razem z rozwojem badań skuteczności leków, powszechne stało się stosowanie skal oceny dzieci z nadpobudliwością psychoruchową (np. skale Connersa dla rodziców i nauczycieli). Spowodowało to, że ocena skuteczności leczenia nie miała już wyłącznie charakteru impresji klinicznej, ale była bardziej obiektywna, ilościowa, testowana empirycznie, pozwalała ustalić normy rozwojowe i odchylenia od nich [99]. Wiele badań dostarczyło informacji dotyczących wrażliwości, siły

i specyficzności poszczególnych pozycji i punktu odcięcia w celu odróżnienia ADHD od innych zaburzeń psychicznych i od braku zaburzenia [404]. Dodatkowo według tej klasyfikacji objawy miały się pojawić przed 7. r.ż. i trwać przynajmniej 6 miesięcy, a także musiały być rozwojowo nieadekwatne dla dziecka w tym samym wieku. ADHD w tym czasie było klasyfikowane łącznie z zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi i zaburzeniami zachowania w jednej kategorii diagnostycznej (*disruptive behavior disorders*). Podtyp ADD bez nadrucliwości nie był dalej oficjalnie rozpoznawany i został przesunięty do kategorii niezróżnicowany.

Na początku lat 80. pojawiły się też sugestie wskazujące na zmniejszoną wrażliwość na wzmocnienia oraz deficyty motywacyjne w ADHD, które mogłyby wyjaśniać trudności poznawcze pacjentów [26, 66]. W kolejnych latach pojawiły się także teorie podkreślające niski poziom pobudzenia u dzieci z ADHD, a nadaktywność i inne objawy ujmowane były jako forma samostymulacji, czyli regulowania pobudzenia [66].

W IV edycji klasyfikacji DSM (DSM-IV) w 1994 roku ustalono nowe kryteria diagnostyczne dla ADHD. Wyróżniono w niej trzy podtypy zaburzenia: z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi, z przewagą nadrucliwości i impulsywności oraz podtyp mieszany. W klasyfikacji przyjęto model ADHD z dwoma oddzielnymi wymiarami objawów: nieuwagi oraz nadrucliwości/impulsywności, na których obecność wskazywały wcześniej przeprowadzone badania [233]. W badaniach tych podkreślano również, że wyróżnione wymiary ADHD są związane z różnym przebiegiem choroby, obecnością innych zaburzeń współwystępujących, odmiennym występowaniem wśród chłopców i dziewcząt oraz różną formą funkcjonalnych nieprawidłowości. Wielu autorów coraz częściej zaczęło podkreślać, że do oceny specyficznych trudności pacjentów z ADHD, zarówno tych charakterystycznych dla ADHD, jak i zaburzeń z nim współwystępujących, przydatna może być ocena neuropsychologiczna. Część z nich proponowało nawet rozszerzenie kryteriów diagnostycznych ADHD i włączenie do nich oceny funkcji wykonawczych, szczególnie w przypadku starszych pacjentów [20].

W wydanej w 1993 roku 10. rewizji ICD widać wyraźne podobieństwa do klasyfikacji DSM-IV w opisie zachowań uważanych za kryterialne dla diagnozy ADHD. Wymienione powyżej różnice (brak możliwości rozpoznawania podtypów zaburzenia, trzy grupy objawów, odmienna liczba objawów koniecznych do rozpoznania), a także odmienna klasyfikacja towarzyszących ADHD zaburzeń zachowania świadczą, że nadal istnieje szereg wątpliwości dotyczących samego spostrzegania symptomatologii ADHD [451].

1.4. ADHD U OSÓB DOROSŁYCH

Już z samych obserwacji klinicznych wynikało, że nasilenie wszystkich osiowych objawów ADHD ulega zmniejszeniu od okresu dzieciństwa do wczesnej adolescencji, przy czym najbardziej dotyczy to objawów nadrucliwości oraz impulsywności. Hart i wsp. zwrócili uwagę na odmienny wzorzec zmian objawów na przestrzeni lat, a mianowicie zmniejszenie części objawów HI oraz stabilne utrzymywanie się objawów IA pomiędzy 8. i 15. rokiem życia [187]. Kryteria pierwszych definicji ADHD dotyczyły wyłącznie dzieci. Dopiero w DSM-III zwrócono również uwagę na występowanie niektórych objawów ADHD poza okresem dzieciństwa. Wprowadzono możliwość rozpoznawania rezy-

dualnego typu ADHD, w którym utrzymujące się objawy zaburzenia w okresie dorosłości uznawano za przyczynę znacznego poziomu nieprawidłowości w funkcjonowaniu. Choć już w latach 60. i 70. zwracano uwagę na możliwość przetrwania objawów ADHD w okresie dorosłości, dopiero w latach 90. zaczęto uznawać je jako stan kliniczny, zasługujący na odrębną diagnozę i leczenie [21, 22, 50, 173, 275, 307, 308, 400, 442]. Rozpoznanie tego zaburzenia u dorosłych jest możliwe tylko wtedy, gdy mamy udokumentowane informacje o kontynuacji objawów występujących w dzieciństwie, a także, gdy występują one stale i w różnych sytuacjach [191, 401]. Rozpowszechnienie ADHD w populacji pacjentów pomiędzy 18. a 44. r.ż. wynosi 4,4% [219]. Osoby dorosłe z przetrwałym ADHD z powodu deficytu uwagi nie mogą skupić się na prowadzonej rozmowie, czytaniem materiału lub wykonywanych czynnościach, zapominają o umówionych spotkaniach i planach. Często też odczuwają stały niepokój i mają trudności z odprężeniem się, bywają bardzo drażliwe, a na stres reagują nadmiernie (obniżeniem nastroju, lękiem, złością). Funkcjonowanie utrudnia im także brak umiejętności organizacji pracy oraz czasu, niekończenie podjętych zadań i łatwe przerzucanie aktywności na nowe zajęcia, przez co ich działania stają się mało efektywne [56, 298]. Młodzież oraz dorośli z ADHD mają zwiększone ryzyko niepowodzeń edukacyjnych i zawodowych oraz kłopotów z prawem. Często powtarzają klasy, wymagają korepetycji oraz umieszczenia w klasach o specjalnych potrzebach edukacyjnych. Dodatkowo ich impulsywne zachowanie w szkole przyczynia się do stosowania wobec nich różnych oddziaływań dyscyplinarnych. Z tych względów edukacja pacjentów w wielu przypadkach jest gorsza niż wynikałoby to z ich możliwości. Przetwale objawy ADHD wpływają również na częstsze naruszanie przepisów ruchu drogowego, znaczne kłopoty w utrzymaniu miejsca pracy oraz trwałych związków (częste nagłe początki i zakończenia związków, wielokrotne małżeństwa, separacje, rozwody). Pacjenci podejmują decyzje szybko i często bez zastanowienia się, bez wystarczających informacji o grożących konsekwencjach. Czynniki mogące przepowiadać przetrwanie ADHD w okresie dorosłości są rodzinne występowanie ADHD oraz współwystępowanie u młodzieży problemów psychicznych, szczególnie agresji oraz skłonności do przestępstw. Już we wczesnych badaniach longitudinalnych pacjentów z przetrwałym ADHD, oceniających ich emocjonalne, społeczne i edukacyjne przystosowanie, stwierdzono, że 20% spośród tych osób funkcjonuje słabo we wszystkich trzech wymiarach ADHD, 20% dobrze, natomiast większość – 60% uzyskuje wyniki pośrednie [52]. To sugeruje, że przetrwały ADHD nie jest związany z jednolitymi wynikami funkcjonowania. Jednak często, gdy osoba dorosła z ADHD ma klinicznie znaczące zaburzenia to wiążą się one ze znacznym zakłóceniem funkcjonowania w wielu obszarach. Dotyczy to szczególnie osób, które nie były leczone.

1.5. PRZEGLĄD BADAŃ NAD ETIOLOGIĄ ADHD

Etiologia ADHD jest wieloczynnikowa. Począwszy od lat 90. do chwili obecnej za sprawą gwałtownego rozwoju metod badań nad mózgiem poznaje się coraz więcej szczegółów dotyczących genetycznych, neuroanatomicznych, psychofarmakologicznych i neuropsychologicznych uwarunkowań ADHD.

W wielu badaniach podkreśla się istotne znaczenie czynników genetycznych w etiologii zespołu. Uważa się, że istotną rolę odgrywa zaburzenie dojrzewania struktur układu

nerwowego spowodowane zmianami w obrębie materiału genetycznego. Ekspresja tych nieprawidłowości powoduje zmiany na poziomie biochemicznym i strukturalnym, co w konsekwencji doprowadza do zaburzeń specyficznych procesów poznawczych i kontroli zachowania. Według wielu autorów jest to zaburzenie poligeniczne. Istotną rolę odgrywają mutacje w obrębie genów związanych z aktywnością dopaminergiczną (DA), noradrenergiczną (NA), w mniejszym stopniu serotoninoergiczną (5HT). Ich ekspresja jest najbardziej wyraźna w korze przedczołowej i jądrach podstawnych [198, 385, 459]. W procesach poznawczych i motywacyjnych największe znaczenie przypisuje się zakłóceniom współdziałania układu NA i DA. Ten ostatni jest kluczowym regulatorem zarówno dla funkcji wykonawczych i procesów ośrodkowego hamowania zachowania, jak i dla funkcji motywacyjnych w układzie nagrody. Właściwy poziom dopaminy odpowiada za stan gotowości do odbioru i przetwarzania danej informacji, a także za ciągłą zdolność umysłu do koncentrowania się na jednym wybranym bodźcu. Właściwy poziom dopaminy pozwala też na odrzucenie nieważnych informacji i utrzymanie uwagi na zadaniu. Układ noradrenergiczny pełni natomiast istotną rolę w odbieraniu i przetwarzaniu nowych bodźców, stłumieniu spontanicznej aktywności kory przedczołowej i zwiększeniu odpowiedzi na nowe bodźce. Noradrenalina prawdopodobnie odpowiada także za reakcję „walki lub ucieczki”. Pozwala na szybkie rozpoznanie bodźca, który może być zagrożeniem i mobilizuje organizm do działania. Uważa się, że niedobór noradrenaliny może powodować niedoceniaanie zagrożenia, nadmiar wywołuje ciągle pobudzenie organizmu. Deficyty w obu powyższych sferach występujące w różnej konfiguracji mogą być postrzegane, jako osiowe mechanizmy prowadzące do powstawania objawów ADHD. Natomiast według wielu autorów czynniki środowiskowe stanowią 10–40% wszystkich czynników prowadzących do rozwoju ADHD [145]. W latach 70. bardzo popularne były poglądy o doprowadzającej do nadrucliwości reakcji alergicznej lub toksycznej, reakcji na różne dodatki pokarmowe, takie jak barwniki, sztuczne konserwanty lub salicylany [150]. W latach 80. i 90. pojawiały się doniesienia o wpływie cukru na nadmierną aktywność dzieci [290, 455]. Dalsze badania nie potwierdziły znaczącego wpływu wymienionych czynników na nadrucliwość u dzieci. Wśród czynników środowiskowych, mogących odgrywać rolę w rozwoju ADHD wymienia się m.in.: udział komplikacji w czasie ciąży i porodu, niską masę urodzeniową dziecka, a także wewnątrzmaciczną ekspozycję na toksyny [19]. Wiele badań podkreśla znaczenie palenia przez matkę papierosów w czasie ciąży, zwiększającego ryzyko rozwoju ADHD 2–4-krotnie [239, 262]. Wskazuje się też na możliwość jego wpływu na poszczególne aspekty funkcjonowania poznawczego pacjentów [103, 211]. Nadal stosunkowo niewiele wiadomo na temat wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych. Jednak coraz częściej wskazuje się na interakcję tych czynników, np. palenia papierosów w czasie ciąży przez matki pacjentów z ADHD z niektórymi polimorfizmami genów związanych z podatnością na zaburzenie [309].

1.5.1. ZMIANY NEUROBIOLOGICZNE I NEUROANATOMICZNE

Historycznie godna uwagi jest praca Pontiusa, ze względu na wizjonerskie i trafne propozycje autora [28]. Uważał on, że wiele przypadków MBD u dorosłych przejawiających zachowania nadrucliwe i impulsywne może być spowodowanych dysfunkcją płata czołowego i jądra ogoniastego [337]. Ta dysfunkcja, według autora, może prowadzić

do niezdolności tworzenia konstruktywnych planów działania, naszkicowania celu działania, utrzymania go w umyśle przez pewien czas, w czasie podjętego działania postępowania według wskazówek planu, a także zmiany aktywności w razie zaistniałej potrzeby. Te obserwacje zostały potwierdzone dopiero ponad 20 lat później, kiedy to w badaniach obrazowych wykazano zmniejszenie rozmiarów obszarów przedczołowo-ogoniastych u dzieci z ADHD [84, 151]. W latach 90. pojawiło się też wiele badań wykazujących deficyty w wykonywaniu przez dzieci z ADHD testów neuropsychologicznych z założenia służących do oceny płata czołowego lub funkcji wykonawczych, potwierdzając tym samym udział tych obszarów mózgu w patologii zaburzenia [27, 174].

Jednak już w latach 50. rozpoczęto liczne badania nad neurologicznymi przyczynami objawów behawioralnych nadpobudliwości u dzieci. Laufer i wsp. nazwali zespół takich objawów „zaburzeniem hiperkinetyczno-impulsywnym” (*hyperkinetic impulse disorder*). Nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego dopatrywali się w obrębie wzgórza, co według autorów wpływało na problemy z filtrowaniem docierających do mózgu bodźców lub niższy próg pobudzenia [249]. Pomimo tego, że badanie nie zostało powtórzone w innej grupie pacjentów wydaje się ono być ważne, ponieważ przyczyniło się do szerszego spojrzenia na mechanizmy powstawania nadpobudliwości. W tym samym okresie inni autorzy wskazywali również na możliwość istnienia nierównowagi pomiędzy obszarami korowymi i podkorowymi. Uważali oni, że istnieje uszkodzenie obszarów podkorowych odpowiedzialnych za filtrowanie bodźców, które powoduje, że ich nadmiar dociera do obszarów korowych [225].

Badania anatomiczne z wykorzystaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (*nuclear magnetic resonance*, NMR) prowadzono głównie u dzieci z ADHD. U dzieci tych stwierdzono zmniejszoną o około 3–5% całkowitą objętość mózgowia, głównie prawej tylnej okolicy czołowej, a także zmniejszoną objętość prawej półkuli oraz tylnej okolicy ciemieniowo-skroniowej. Zmniejszenie objętości obejmowało zarówno istotę białą, jak i szarą [85, 379]. Wykazano również zmiany anatomiczne dotyczące specyficznych struktur mózgowia, których lokalizacja odpowiada postulowanym patogenetycznym mechanizmom zaburzenia. Obszarem o.u.n. budzącym największe zainteresowanie ze względu na pełnione funkcje jest kora przedczołowa. Jest ona umownie podzielona na trzy podobszary – grzbietowo-boczną korę przedczołową związaną z pamięcią operacyjną, organizacją, planowaniem i zaburzeniami uwagi, korę oczodołowo-czołową związaną z procesami hamowania i kontroli oraz korę przyśrodkową, której uszkodzenie powoduje zaburzenia płynności i spontaniczności zachowania. W badaniach oceniających objętość kory przedczołowej wykazano obustronne zmniejszenie jej objętości u dzieci z ADHD w porównaniu z dziećmi zdrowymi [85, 213, 302, 379]. Kolejne doniesienia wykazały mniejsze przednie regiony korowe, szczególnie po stronie prawej oraz niedostateczną asymetrię czołową pomiędzy prawą i lewą stroną [203]. Zmiany anatomiczne polegające na zmniejszeniu rozmiarów opisywano również w kilku innych strukturach mózgu pacjentów z ADHD. Stwierdzono mniejsze rozmiary przedniej i/lub tylnej części spoidła wielkiego (ciała modelowatego) u dzieci z ADHD [165, 195, 202, 380]. Dodatkowo w innych badaniach opisano zmiany w jądrach podstawy (jądra ogoniastym, lewym i/lub prawym oraz gałce bladej), które biorą udział w wyłączeniu reakcji automatycznych oraz koordynacji sygnałów czuciowych dopływających z jej obszarów [201]. Zauważono, że w okresie dorastania objętość jądra ogoniastego u części pacjentów ulega zwiększeniu, co może wskazywać na „normalizację” objętości mózgu w czasie [85]. Do-

datkowo w badaniach prowadzonych w grupie młodzieży z ADHD stwierdzono zwiększenie objętości prawego jądra ogoniastego i prawej dolnej części płata czołowego. Jednocześnie stwierdzono, że zwiększenie objętości lewego jądra ogoniastego wiąże się z obniżeniem funkcjonalnej aktywności tego regionu w trakcie wykonywania zadania go/no-go [161]. Inne badania wskazywały na zmiany: w mózdzku (szczególnie w robaku mózdzku), który jest najprawdopodobniej zaangażowany w regulację motywacji oraz w kojarzeniowej okolicy ruchowej i zakręcie obręczy, okolicach włączonych w sieci wzbudzania i wykonawcze [128]. Opisywano również korelacje wykonywania różnych zadań neuropsychologicznych ze zmianami struktur mózgow pacjentów z ADHD. Stwierdzono, że w zadaniu różnicowania bodźców dokładność wykonania dodatnio korelowała z wielkością prawego jądra ogoniastego, natomiast w próbach hamowania nie stwierdzono korelacji z wielkością prawej okolicy przedczołowej. W kilku badaniach wykazano dodatkowo, że obserwowane zmiany anatomiczne nie były związane ze współwystępującymi z ADHD zaburzeniami psychicznymi oraz swoistymi deficytami poznawczymi. W metaanalizie przeprowadzonej przez Ellison-Wright i wsp. stwierdzono, że zmniejszenie istoty szarej w prawym regionie skorupa/gałka błada jest charakterystyczne dla ADHD. Autorzy wskazują, że może on stanowić anatomiczny marker dysfunkcji czołowo-prążkowiowych obwodów pośredniczących w kontroli poznawczej [136].

Niezależnie od tych sprzeczności, większość badań wskazywała na zmniejszenie regionów przedczołowo-prążkowiowych u dzieci z ADHD, z prawym regionem przedczołowym mniejszym niż lewy. Uważano, że zmiany te mogą być spowodowane nieprawidłowym rozwojem mózgu z początkiem w rozwoju embriologicznym.

Na udział obwodów czołowo-prążkowiowych w patogenezie ADHD wskazują także wyniki badań oceniających czynność o.u.n. W badaniu Zametkina i wsp. wykorzystującym metodę PET (pozytronowa tomografia emisyjna; *positron emission tomography*) wykazano, że u dorosłych pacjentów z ADHD całkowity metabolizm glukozy w mózgu jest o około 8% niższy niż w grupie kontrolnej [460]. Nasilone zmiany występowały również w określonych regionach o.u.n., takich jak grzbietowo – przednia część zakrętu obręczy, kora czołowa przedruchowa, jądra podstawy (jądro ogoniaste, gałka błada, skorupa), spoidło wielkie oraz mózdzek. W innych badaniach znaleziono takie nieprawidłowości tylko w przypadku nastoletnich dziewcząt z ADHD [137].

Na udział zakrętu obręczy w patogenezie ADHD wskazują również wykonane metodą czynnościowego NMR badania Busha i wsp. [77], w których wykazano, że u osób z ADHD podczas wykonywania testu Stroopa dochodzi do mniejszej aktywacji tego obszaru o.u.n. niż u osób z grupy kontrolnej. U osób z ADHD stwierdzono też zmniejszoną aktywację w jądrach podstawy w trakcie wykonywania różnych zadań poznawczych [129, 416]. W kolejnych badaniach wykazano zmniejszenie aktywności kory przedczołowej oraz mózdzku w czasie wykonywania testu go/no-go zarówno u pacjentów z ADHD, jak i ich zdrowego rodzeństwa, co według autorów może wskazywać na rodzinną podatność do zachorowania na ADHD [304]. Obecnie metody czynnościowego obrazowania o.u.n. są wykorzystywane do poznawania patogenezy ADHD i wpływu stosowanego leczenia farmakologicznego na mózg pacjenta. Jednakże w niedalekiej perspektywie znajdą się być może metody, które pozwolą na wykorzystanie tych metod do wspomagania diagnostyki ADHD [78].

Badania Lou i wsp. wykazały zmniejszony przepływ mózgowy w obszarach przedczołowych mózgu, których odgałęzienia osiągają układ limbiczny [266, 267]. Autorzy uznali, że obszary te mogą być związane z hamowaniem odpowiedzi oraz odpowiedzią na wzmocnienie. W kolejnych badaniach wykorzystujących SPECT (emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu; *single photon emission computed tomography*) stwierdzono zmniejszenie przepływu krwi w okolicach czołowych, potylicznych oraz w prążkowi u pacjentów z ADHD. Zmniejszenie przepływu mózgowego w prawej brzuszno-bocznej korze czołowej stwierdzono również w trakcie wykonywania zadań czujności [78, 221, 237].

Wydaje się, że najbardziej obiecujące w znalezieniu neurologicznych podstaw objawów zaburzenia i natury odpowiedzi lekowej jest łączenie pomiarów wykonywanych przy pomocy testów neuropsychologicznych z funkcjonalnymi badaniami neuroobrazowymi, szczególnie takimi, jak PET oraz fMRI (rezonans magnetyczny czynnościowy; *magnetic resonance imaging*). Wyniki badań neuroobrazowych przyczyniają się też do lepszego zrozumienia neurobiologicznych podstaw deficytów poznawczych występujących w ADHD. Dlatego uważa się, że stwierdzane zmiany neuroanatomiczne mogą stanowić dobry endofenotyp dla oceny roli genów układu dopaminergicznego w rozwoju ADHD [126].

1.5.2. KONCEPCJE NEUROPSYCHOLOGICZNE

Na przestrzeni lat zmieniały się poglądy na temat patogenezy ADHD, w tym miejsca uwagi w rozwoju zaburzenia. Kryteria pierwszych definicji ADHD dotyczyły wyłącznie dzieci, kładły większy nacisk na motoryczną nadaktywność i impulsywność, które traktowano jako kluczowe dla zaburzenia. Dopiero od lat 70. podkreślano znaczącą pozycję uwagi w obrazie nadpobudliwości. Jednak bardziej rygorystyczne badania procesów uwagi pojawiły się w latach 80., ze względu na dokładniejsze poznanie mechanizmów neurobiologicznych uwagi i wprowadzenie testów mogących ją oceniać [117, 118, 121, 381, 382, 427, 428]. Do koncepcji uwagi włączono postrzeganie, filtrowanie i przetwarzanie informacji. Prowadzone w tym czasie badania nie przyniosły jednak jednoznacznych wyników. W tym samym okresie pojawiły się też hipotezy, według których występujące w ADHD objawy lepiej wyjaśniają deficyty w motywacji, a nie poznawcze [171, 356]. Inni autorzy zwracali natomiast uwagę na zaburzenia w kontroli zachowania, szczególnie poprzez stosowanie zasad i instrukcji [29]. W kolejnych badaniach uznano, że na problemy w postępowaniu według zasad może wpływać nieprawidłowa odpowiedź na konsekwencje behawioralne, a tym samym ADHD może wynikać z braku wrażliwości na wzmocnienie lub/i karę [186, 325, 365]. W latach 90. coraz wyraźniej podkreślano, że charakterystyczny dla ADHD deficyt w behawioralnym hamowaniu odróżnia go od innych zaburzeń psychicznych oraz rozwojowych i związany jest ze znacznym zakłóceniem w rozwoju typowej samoregulacji [313, 329, 370].

W latach 80. Quay zaadaptował neuropsychologiczny model lęku Graya do wyjaśnienia przyczyn słabego hamowania obserwowanego u pacjentów z rozpoznaniem ADHD [180, 341, 342, 343]. Gray za najważniejszy czynnik umożliwiający zrozumienie emocji uznawał system behawioralnego hamowania (*behavioral inhibition system, BIS*) oraz system behawioralnej aktywacji (*behavioral activation system, BAS*). Przedstawił on mechanizmy podstawowego niespecyficznego wzbudzenia oraz oceny przychodzą-

cych informacji i uznał, że muszą być najważniejszym elementem emocjonalnego modelu funkcjonowania mózgu. Według tej teorii sygnały nagrody zwiększają aktywność w BAS, powodując w ten sposób nasilenie zachowania i jego utrzymywanie się. W podobny sposób ten system jest aktywowany przez unikanie i ucieczkę z negatywnych konsekwencji. Sygnał zbliżającej się kary, tak samo jak brak spodziewanej nagrody powoduje wzrost aktywacji systemu BIS. Quay wykorzystał ten model dla wyjaśnienia impulsywności charakteryzującej pacjentów z ADHD i uznał, że może ona wzrastać w wyniku uszkodzenia aktywności BIS.

W literaturze odnajdujemy wiele koncepcji neuropsychologicznych próbujących wyjaśnić powstawanie objawów ADHD. W modelu opracowanym przez Barkleya podstawowym zaburzeniem w ADHD jest upośledzenie hamowania reakcji prowadzące do wtórnych zaburzeń funkcji wykonawczych (pamięci operacyjnej, samoregulacji wzbudzenia emocjonalno-motywacyjnego, internalizacji mowy, rekonstrukcji) [25, 452]. Funkcje wykonawcze pozwalają na ustalenie zasad działania i ich zmianę dla elastycznego realizowania swoich celów. Dysfunkcje natomiast powodują zmniejszenie kontroli zachowania przez wewnętrznie reprezentowane instrukcje i zachowania samoregulacyjne [65]. Z tego względu u dzieci z ADHD obserwuje się trudności z hamowaniem reakcji, pamięcią operacyjną, planowaniem oraz zmianą zasad postępowania. W okresie adolescencji i dorosłości takie deficyty mogą przejawiać się jako zaburzenia samokontroli, regulacji emocjonalnej oraz elastyczności poznawczej [397]. Na podstawie wielu badań zaproponowano, że te neuroanatomiczne funkcje związane są z działaniem obwodu kora przedczołowa-grzbietowa część prążkowiec (jądro ogoniaste) – grzbietowo-przyśrodkowa część wzgórza – kora przedczołowa, którego głównym modulatorem jest układ dopaminergiczny.

Autorzy kolejnego modelu poznawczo-energetycznego (Sergeant, Oosterlaan i van der Meere), wyjaśniającego mechanizmy neuropsychologiczne ADHD, zwrócili dodatkowo uwagę na rolę czynników wpływających na odpowiedzi sugerujące deficyt hamowania [384]. Nagrody lub koszty ponoszone przez osobę badaną, szybkość podawania bodźców w badaniach eksperymentalnych, stan organizmu (np. na czujność wpływa brak snu, pora dnia, czas trwania zadania itp.) zmieniają wyniki w takim stopniu, że użyteczność deficytu hamowania, jako pojęcia wyjaśniającego ADHD, staje się według autorów wątpliwa. Zgodnie z tą koncepcją na przebieg procesu hamowania ma wpływ aktywacja potrzebna do przygotowania i organizowania zachowania, wysiłek umysłowy związany z motywacją i reagowaniem na wzmocnienie oraz wzbudzenie, czyli czas przeznaczony na przetwarzanie bodźca [66].

Inna teoria postuluje, by za podstawowy deficyt w ADHD uznać zaburzenia w funkcjonowaniu układu nagrody. Wiąże się to z założeniem, że główna dysfunkcja w ADHD istnieje w sferze motywacyjno-emocjonalnej, a nie w sferze poznawczej. Sagvolden i wsp. wysunęli hipotezę, że w ADHD dochodzi do zaburzenia funkcjonowania układu sygnalizującego związek między danym rodzajem zachowania a nagrodą [364]. Potwierdzać to mogą obserwacje dzieci z ADHD, u których obserwuje się zarówno trudności w oczekiwaniu, jak i problemy z podtrzymaniem działania przez dłuższy czas. Neuroanatomicznym substratem takich procesów wydaje się obwód obejmujący oczodołową część kory przedczołowej, zakręt obręczy, jądro półleżące, wzgórze do kory oczodołowo-czołowej. Również w tym przypadku głównym neuromodulatorem powyższych procesów jest dopamina. Niektórzy badacze uważają, że niezdolność do odraczania nagrody

prowadzi w trakcie rozwoju dziecka do unikania wszelkich zadań, w których występuje opóźniona nagroda i do angażowania się w zachowania wzmacniane bezpośrednio po ich wystąpieniu [397]. Jest prawdopodobne, że u niektórych pacjentów z ADHD mamy do czynienia z występowaniem obu, a u innych tylko jednego lub odmiennych osiowych zaburzeń funkcji psychicznych, co wskazuje na heterogenność tego zaburzenia [397].

Badania neuropsychologiczne pozwalają ocenić wiele aspektów rozwoju dziecka szczególnie ważnych w przypadku dzieci z ADHD, między innymi: funkcje organizacji wzrokowo-przestrzennej, pamięć wzrokową, szybkość przetwarzania informacji, funkcje językowe, kilka aspektów uwagi, impulsywność poznawczą i zdolność hamowania reakcji motorycznych. W rozważaniach dotyczących mechanizmów powstawania ADHD szczególną rolę przypisuje się dysfunkcjom wykonawczym powiązanim z nieprawidłową pracą okolic przedczołowych ośrodkowego układu nerwowego [66, 383]. W wielu pracach ukazywano gorsze wykonania testów czy miar eksperymentalnych czułych na dysfunkcje wykonawcze w grupie dzieci z ADHD w porównaniu z dziećmi bez tego zaburzenia. Funkcje wykonawcze to pojęcie odzwierciedlające wysoko zaawansowane mechanizmy łączące wiele komponentów procesów poznawczych, w tym planowanie, płynność poznawczą, organizację materiału percepcyjnego oraz reakcji, a także monitorowanie i kontrolowanie przebiegu czynności psychicznych [206]. Obserwuje się obniżenie efektywności działania funkcji wykonawczych u dzieci z wieloma zaburzeniami psychicznymi, w tym w ADHD. Do najczęściej stosowanych metod w badaniach neuropsychologicznych dzieci i dorosłych z ADHD należą: Test Ciągłości Uwagi (CPT), Test Stroopa, Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST), Test Wieży Londyńskiej, Test Labiryntów, Test go/no go, Test Zatrzymywania Się Na Sygnał (*Stop Signal Task*), Test Ciągłego Dodawania. Metody te mierzą różne aspekty funkcji wykonawczych: planowanie i organizację działania, kontrolę wykonania, plastyczność umysłową, zdolność hamowania reakcji oraz podatność na interferencję. Wyniki uzyskiwane przez pacjentów z ADHD zwykle są niższe niż w grupach kontrolnych, aczkolwiek wyniki przeprowadzonych metaanaliz nie są jednoznaczne [330]. Zróżnicowanie rezultatów częściowo wynika z różnic metodologicznych (różny wiek badanych, różne nasilenie objawów, dobór do grup eksperymentalnych dzieci z podtypem mieszanym i nieuważnym). W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się także wewnętrzne zróżnicowanie omawianej grupy klinicznej, wyróżnionej wyłącznie na podstawie kryteriów objawowych. Dzieci z ADHD prezentują zróżnicowane profile zaburzonych funkcji psychicznych, czyli mając podobne objawy jednocześnie przejawiają deficyty w różnych aspektach funkcji wykonawczych i procesów uwagi. Heterogeniczność grupy dzieci z ADHD wynika także z faktu częstego współwystępowania innych zaburzeń rozwojowych (dysleksja rozwojowa, zaburzenia mowy, dyspraksja), jak i innych problemów psychiatrycznych (tiki, zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania, CHAD, zaburzenia lękowe, depresja). Z powodu wspomnianej niejednorodności grupy osób z diagnozą formalną ADHD warto prowadzić badania szerokiego spektrum funkcji poznawczych, aby przybliżyć się do poznania specyfiki jej funkcjonowania. Najwięcej badań neuropsychologicznych poświęcono badaniom procesów uwagi i funkcji wykonawczych, natomiast stosunkowo rzadko zajmowano się funkcjami wzrokowymi i wzrokowo-przestrzennymi.

Jedną z najczęściej stosowanych metod, traktowanych jako miara zdolności wzrokowo-przestrzennych i pamięci wzrokowej, jest test Figury Złożonej Rey'a-Osterrietha (*The Rey Complex Figure, ROCF*) [363]. Dzięki złożoności figury wykonanie testu od-

zwierciedla też procesy poznawcze wymagające podejścia strategicznego i określonej organizacji czynności psychicznych podczas rysowania. Zatem można przyjąć, że pozwala również na ocenę funkcji wykonawczych [439]. Wyniki niewielkiej liczby badań w grupie pacjentów z ADHD wykorzystujących test Rey'a nie są jednoznaczne. Jedne wskazują na różnice wykonania między dziećmi z ADHD i grupą kontrolną [377], inne zaprzeczają istnieniu tych różnic lub ograniczają ich występowanie tylko do grupy dzieci [378]. Douglas i Benezra stwierdzili, że jakość wykonania kopii ROCF przez dzieci z ADHD była gorsza niż dzieci z trudnościami w uczeniu się oraz dzieci bez zaburzeń [115]. We wcześniejszych badaniach nie stwierdzono różnic pomiędzy 13-letnimi chłopcami z ADHD a grupą kontrolną w miarach kopiowania figury. Natomiast w odtwarzaniu z pamięci chłopcy ze współwystępującymi zaburzeniami uwagi oraz trudnościami w czytaniu i pisaniu uzyskali rezultaty istotnie gorsze [284]. Następnym wskaźnikiem, który jest brany pod uwagę przy analizach porównawczych jest organizacja (strategia) przerysowywania rysunku. W tym przypadku częściej uzyskiwano dane świadczące o trudnościach dzieci z ADHD. Z kolei w badaniach Barkely'a i wsp. nie stwierdzono różnic pomiędzy żadnymi wskaźnikami kopii wykonanymi w grupach dzieci z ADHD, trudnościami szkolnymi, izolowanymi deficytami uwagi, a grupą kontrolną [23].

Dobrze udokumentowanym, użytecznym narzędziem przesiewowym do oceny patologii mózgowej jest Test Łączenia Punktów (*The Trail Making Test*, TMT) [256]. Dzieci z ADHD wykonują istotnie gorzej część B (łączenie na przemian liczby i kolejnej litery alfabetu). Inne badania wskazują, że wykonanie jest gorsze zarówno w części A (rysowanie linii łączącej liczby w kolejności wzrastającej), jak i B w liczbie błędów, natomiast czas wykonania różnicuje grupę dzieci z ADHD i kontrolną w części B [68].

Kolejną metodą jest Test Ciągłego Wykonywania (*Continuous Performance Test*, CPT). W teście tym czas reakcji odzwierciedla szybkość przetwarzania, błędy ominięcia oceniają utrzymywanie uwagi, natomiast błędy nadreakcji są miarą hamowania zachowania [156]. Badając dzieci z ADHD i porównując z grupą kontrolną Grodzinsky i Diamond wykazali istotne różnice międzygrupowe we wszystkich miarach testu [182]. Natomiast Seidman i współ., posługując się słuchową wersją CPT, nie stwierdzili różnic [377].

Metoda eksperymentalna opracowana na podstawie testu Stroopa (*The Stroop Interference Test*) jest jedną z najbardziej popularnych metod oceniających zdolność osoby badanej do hamowania pojawiających się nawykowych odpowiedzi i utrzymywania koncentracji na zadaniu. Wskaźnikami w teście Stroopa jest czas wykonania poszczególnych zadań oraz liczba popełnionych w nich błędów. Wykonanie w zadaniu interferencji różnicuje dorosłych pacjentów ze stwierdzonymi uszkodzeniami płatów czołowych od tych z uszkodzeniami płatów skroniowych i potylicznych. Przy zastosowaniu testu Stroopa w badaniach ADHD, dzieci te wypadają istotnie gorzej w zadaniu interferencji, zwłaszcza we wskaźniku czasu [68]. Analizując badania z użyciem testu Stroopa wskazano na jego wysoką trafność w różnicowaniu dzieci z ADHD od dzieci z grup kontrolnych [197, 346, 369]. W literaturze pojawiają się również odmienne interpretacje wyników testu Stroopa wykonywanego przez osoby z ADHD [429]. Dwie cechy bodźca, czyli słowo i kolor są przetwarzane jednocześnie. Według niektórych teorii wyjaśniających efekt Stroopa uważa się, że wynika on ze zróżnicowania siły przetwarzania w zadaniu czytania nazw i nazywania kolorów. Silny proces, czyli czytanie wymaga ograniczonych zasobów uwagi i w niektórych przypadkach może być traktowany jako

automatyczny. W przeciwieństwie do tego nazywanie kolorów jest procesem słabym, nowym i podatnym na interferencję bodźców zakłócających. Jeżeli ten sam proces wzbudza dwie reakcje, słabszy proces wymaga większych zasobów uwagi by pokonać proces konfliktowy. Dlatego pojawiają się znaczne różnice w sposobie wykonania testu przez pacjentów z ADHD w porównaniu z osobami zdrowymi. Według niektórych autorów wyniki testu różnicują też pacjentów z poszczególnymi podtypami ADHD [312, 372]. Słabsze wykonanie zadania 2 testu Stroopa przez osoby badane może świadczyć o słabo zautomatyzowanym procesie czytania. Dlatego ważne byłoby przeanalizowanie badanej grupy pod kątem współwystępowania specyficznych zaburzeń rozwoju umiejętności szkolnych.

Zadanie fluencji słownej jest metodą badającą płynność językową fonologiczną i semantyczną. Wyniki badań z udziałem dzieci z ADHD nie są jednoznaczne. W większości badań nie stwierdzono różnic między grupą dzieci z ADHD a kontrolną w liczbie słów w obu kategoriach, ale istnieją dane dowodzące istnienia różnic w części fonologicznej [68].

Test Porównywania Znanych Kształtów (*The Matching Familiar Figures Test*, MFFT) mierzy wymiar impulsywności – refleksyjności. W wielu badaniach wykazano, że reakcje dzieci z ADHD w MFFT są szybkie i niedokładne, co interpretowano jako wynik problemów z kontrolą impulsów [384].

Kolejnym testem wykorzystywanym w badaniu pacjentów z ADHD jest Test Sortowania Kart Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test*, WCST). Jest on pomocny w ocenie pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych. Pamięć operacyjna ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego przebiegu oraz integracji funkcji wykonawczych. Jest to zdolność przechowywania informacji w pamięci krótkotrwałej, ich odświeżania i odpowiedniego włączania w zależności od wymogów sytuacji. Obecnie wyróżnia się następujące elementy składające się na model pamięci operacyjnej: niezależny od modalności zmysłowej centralny system wykonawczy, który pełni nadrzędną rolę w stosunku do pozostałych systemów (odbiera informacje pochodzące z różnych modalności zmysłowych i przechowuje je przez czas potrzebny do wykonania bieżących zadań), pętlę fonologiczną (przechowuje informacje werbalne przez ok. 2 sek. oraz odświeża je poprzez ciągłe, bezgłośnie powtarzanie), zapis wzrokowo-przestrzenny (przechowuje informacje wzrokowo-przestrzenne) oraz bufor epizodyczny (krótkoterminowo przechowuje złożone, wielomodalne informacje potrzebne do rozwiązania bieżącego problemu; dochodzi tu do powiązania informacji podobnych pochodzących z różnych źródeł w spójne epizody tzw. elementy pamięciowe; jest to proces niezbędny w tworzeniu tzw. kontekstu informacyjnego dla nowo dopływających informacji, co ma znaczenie dla zrozumienia sytuacji oraz szybkiego podejmowania decyzji). Strukturą mózgu w największym stopniu odpowiedzialną za funkcjonowanie pamięci operacyjnej jest grzbietowo-boczna część kory przedczołowej. Chociaż wykazano również, że ważną rolę odgrywa czynność innych ośrodków korowych (np. kory ciemieniowej) oraz struktur podkorowych (hipokamp, wzgórze, mózdzek) [15, 37, 63]. Mierzone za pomocą WCST nieprawidłowości występujące u pacjentów z ADHD nie są dla nich specyficzne, a uzyskane wyniki rozbieżne. Rezultaty metaanalizy przeprowadzonej przez Romine i wsp. wykazały, że pacjenci z ADHD mają niższy procent poprawnych odpowiedzi, wyższy całkowitej liczby błędów oraz błędów perseweracyjnych, a także osiągają gorsze wyniki w liczbie ułożonych kategorii [354].

Celem diagnozy neuropsychologicznej jest ocena ilościowa i jakościowa funkcji poznawczych (percepcyjnych, językowych, pamięciowych), ruchowych, emocjonalnych i osobowościowych w różnych przypadkach zaburzonej pracy mózgu. Grupa pacjentów z ADHD jest zróżnicowana pod względem objawów, mechanizmów psychologicznych i neuropsychologicznych. Opisywane u pacjentów z ADHD objawy są wynikiem oddziaływania różnych deficytów funkcji psychicznych z czynnikami sytuacyjnymi oraz subiektywną oceną zachowania dziecka dokonywaną przez rodziców i nauczycieli. To powoduje, że dzieci różniące się profilem zaburzonych funkcji opisywane są jako dzieci prezentujące podobne objawy. Z tego względu uzasadnione wydaje się przeprowadzanie u pacjentów z rozpoznaniem ADHD diagnozy neuropsychologicznej w celu trafniejszego ustalenia właściwego kierunku oddziaływania.

1.5.3. CZYNNIKI GENETYCZNE

1.5.3.1. BADANIA POPULACYJNE, RODZIN, BLIŹNIĄT ORAZ DZIECI ADOPTOWANYCH

Od lat 70. coraz częściej zwracano uwagę na fakt, że u rodziców dzieci z ADHD częściej, w porównaniu z populacją ogólną, występują zaburzenia psychiczne, w tym ADHD [301]. Prowadzone w latach 90. badania umocniły hipotezy o rodzinnej naturze zaburzenia. Szacuje się, że ryzyko zachorowania na ADHD dla krewnych I stopnia osób z tym rozpoznaniem jest 2–8 razy większe niż w populacji ogólnej [145]. Stwierdzono, że 32–50% krewnych w dzieciństwie cierpiało na ADHD, natomiast 10–35% najbliższych członków rodzin pacjentów ma przetrwałe objawy zaburzenia. W kolejnych badaniach wykazano, że jeżeli oboje rodzice mają ADHD to ryzyko dla ich potomstwa wynosi 57% [48]. Ryzyko zachorowania dla rodzeństwa wynosi około 32% [47, 326]. Stwierdzono również, że czynniki genetyczne predysponujące do wystąpienia ADHD mogą być odmienne w zależności od wieku rozwojowego (inne dla dzieci z ADHD, a inne dla młodzieży), a także mogą być różne od tych, które związane są z przebiegiem zaburzenia, a także jego rokowaniem, włączając w to rozwój zachowań antyspołecznych [419]. Badania rodzin wskazujące na częstsze występowania ADHD wśród krewnych pacjentów sugerują dziedziczne podłoże choroby. Dodatkowo krewni pacjentów częściej narażeni są na występowanie różnych zaburzeń psychicznych, m.in. alkoholizmu, nadużywania leków, zaburzeń zachowania, zachowań antyspołecznych, zaburzeń nastroju, lękowych i somatyzacyjnych oraz specyficznych trudności szkolnych [120]. Współwystępowanie określonych zaburzeń psychicznych jest zależne od zdiagnozowanego u pacjenta podtypu ADHD, chociaż wyniki poszczególnych badań nie są jednoznaczne [285, 306].

W latach 90. pojawiło się kilka badań bliźniąt skupionych na dziedziczeniu wymiarów ADHD lub klinicznej diagnozy ADHD. Część z tych badań wskazywała na wysoką odziedziczalność zaburzenia lub jego poszczególnych wymiarów z minimalnym udziałem czynników środowiskowych [132]. W wielu badaniach pojawiały się też stwierdzenia, że jeżeli nawet czynniki środowiskowe biorą udział w rozwoju ADHD to są to raczej czynniki specyficzne (*nonshared*; wyjaśniające 20–40% zmienności) niż wspólne (*shared*), których znaczenie zaczęto podkreślać w latach późniejszych [392]. W badaniach bliźniąt wykazano też istotną różnicę w zgodności zachorowań (*concordance rate*) pomiędzy bliźniętami monozygotycznymi (z całkowitą zgodnością wariantów genetycz-

nych) a bliźniętami dizygotycznymi (z 50% zgodnością wspólnych genów). W ostatnich 33 latach ukazało się ponad 20 badań bliźniąt, które wskazywały na zgodność zachorowania na ADHD u bliźniąt monozygotycznych pomiędzy 60%, a prawie 100%, ze średnią wynoszącą 76%, natomiast u bliźniąt dizygotycznych 29% [166, 185, 193, 374, 386]. Znacznie częstsze współwystępowanie ADHD u bliźniąt monozygotycznych niż u dizygotycznych wskazuje na istotną odziedziczalność zaburzenia, która w różnych populacjach wynosi od 60 do 90% [148]. W badaniach bliźniąt dotyczących dziedziczenia poszczególnych grup objawów ADHD stwierdzono, że średnia odziedziczalność wynosi dla nich 80% (zakres 50–98%). Dodatkowo część autorów uważa także, że taki znaczny udział czynników genetycznych może wpływać na ciężkość tych cech, chociaż to przypuszczenie wymaga dalszej dyskusji [169, 170, 388, 418].

Wyniki badań adopcyjnych wskazują na znaczenie w rodzinie czynników związanych ze wspólnym podłożem genetycznym, a nie z oddziaływaniami środowiskowymi. W kilku badaniach wykazano, że 18% rodziców biologicznych adoptowanych pacjentów z ADHD wykazywało podobne objawy w dzieciństwie, w porównaniu z 6% rodziców adopcyjnych. Tym samym stwierdzono, że biologiczni rodzice częściej prezentują objawy ADHD, w porównaniu z rodzicami adopcyjnymi, u których częstość występowania zaburzenia jest zbliżona do obserwowanej w populacji ogólnej [145, 405].

1.5.3.2. STRATEGIE BADAŃ GENETYCZNYCH W ADHD

Badania sprzężeń

Jak wynika z przedstawionych wcześniej danych, ADHD należy do chorób o złożonej etiologii, w której istotny jest udział czynników genetycznych (w tym kilku, a nawet kilkunastu genów) oraz czynników środowiskowych. Punktem wyjściowym strategii badań molekularnych wykorzystywanych w poszukiwaniu genów warunkujących daną chorobę jest analiza sprzężeń. Polega ona na przeszukiwaniu całego genomu celem znalezienia markerów, które segregują z rejonem DNA w obrębie, którego mogą znajdować się geny odpowiedzialne za chorobę. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują na wiele rejonów chromosomów mogących zawierać locus zwiększające ryzyko zachorowania na ADHD. Najbardziej obiecujące wydają się doniesienia dotyczące rejonów chromosomów: 4q, 5p13, 5q, 9q, 11q, i 17p11, które wskazane zostały, w co najmniej trzech niezależnych badaniach [7, 8, 16, 316]. W pojedynczych doniesieniach opisano sprzężenie ADHD z locus na chromosomach: 2q24, 16p13, 15q15, 6q12, 7p13, 10q26 i 12q23 [14, 190]. W jednej z ostatnio przeprowadzonych metaanaliz Zou i wsp. potwierdzili sprzężenie ADHD tylko z jednym locus na chromosomie 16 (16q21-16q24). Jednak na chromosomach 5, 6, 7, 8, 9, 15, 16 i 17 dziesięć rejonów uznano za potencjalnie związane z ADHD [461].

Badania asocjacyjne

Drugą metodą wykorzystywaną w badaniach genetycznych jest analiza genu kandydującego. Polega ona na wybraniu *a priori* genu, który zgodnie z hipotezą patogenety choroby mógłby mieć z nią związek. Ocenia się w niej polimorfizm wytypowanego genu i analizuje się jego związek z chorobą. W przypadku wykazania związku

danego allelu genu z chorobą stwierdza się jego częstsze występowanie u chorych niż u zdrowych. Analiza asocjacji jest stosowana w przypadku genów o małym wpływie na badany fenotyp i stąd jej duża przydatność w badaniach chorób wielogenowych. Taką analizę poszukiwania alleli predysponujących do zachorowania przeprowadza się metodą porównywania grupy badanej, którą stanowią niespokrewnione ze sobą osoby chore, z grupą kontrolną obejmującą osoby zdrowe (*case-control study*). W analizie asocjacji bardzo ważny jest właściwy dobór grupy badanej i grupy kontrolnej, nie tylko pod względem wieku i płci, ale także pochodzenia etnicznego. Określone allele występują w różnych populacjach z różną częstością. Jest to tak zwany efekt stratyfikacyjny, który powoduje znaczne problemy metodologiczne w badaniach asocjacyjnych i może być przyczyną zafałszowania wyników badań. W przypadku, gdy allel markerowy określonego genu występuje istotnie częściej w danej grupie etnicznej i ta grupa jest częściej reprezentowana przez pacjentów niż przez osoby zdrowe, to wtedy stwierdza się fałszywą asocjację pomiędzy danym allelem a chorobą. Istnieje też zjawisko odwrotne (tzw. paradoks Simpsona) polegające na maskowaniu prawdziwej, istniejącej asocjacji przez efekt stratyfikacyjny. Ma to miejsce, gdy kierunki prawdziwej i fałszywej asocjacji są przeciwstawne. Ze względu na liczne migracje ludności uniknięcie efektu stratyfikacji jest bardzo trudne. W celu uniknięcia błędu wynikającego z niejednorodności badanych populacji analizę można przeprowadzić na rodzinach z pominięciem grupy kontrolnej przy zastosowaniu testu TDT (test nierównowagi transmisji allelu od zdrowego rodzica do chorego dziecka; *Transmission Disequilibrium Test*). W tej metodzie wykorzystuje się tzw. *trios*, w skład którego wchodzi pacjent oraz ich zdrowi rodzice, heterozygotyczni w zakresie badanego polimorfizmu (tzw. tria informatywne). W teście tym określa się częstość dziedziczenia allelu danego polimorfizmu przez chore dzieci od zdrowych rodziców. Zgodnie z prawem Mendla przy braku powiązania z chorobą oba allele powinny być przekazywane potomstwu z równą częstością. Odstępstwo od teoretycznej 50% częstości dziedziczenia danego allelu świadczy o jego związku z chorobą. Metoda ta nie daje wyników fałszywie pozytywnych i powinna być wykorzystywana dla zweryfikowania badań typu *case-control* [4, 140, 141].

Genome-wide association study (GWAS)

Badania sprzężeń nie doprowadziły do jednoznacznej identyfikacji genów związanych z ADHD, natomiast badania asocjacyjne mogą wyjaśnić tylko pewną część genetycznego udziału w chorobie. GWAS jest kolejną strategią badawczą, niezależną od hipotez dotyczących rozwoju choroby, zwiększającą prawdopodobieństwo identyfikacji genów o znacznie mniejszym efekcie. Do 2009 roku przeprowadzono w populacji pacjentów z ADHD 5 badań GWAS, które wskazały na związek z genami *SLC9A9*, *NOS1*, *CNR1*, a także *CDH13* [155, 445]. Ze względu na brak jednoznacznej asocjacji z ADHD autorzy sugerują potrzebę badania „nowych” neuroprzebiegów oraz systemów międzykomórkowej komunikacji.

1.5.3.3. GENETYKA MOLEKULARNA

Od lat 90. prowadzone są coraz bardziej intensywnie badania genów kandydujących mogących mieć związek z podwyższonym ryzykiem zachorowania na ADHD. Badane są polimorfizmy genów układu dopaminergicznego, noradrenergicznego, serotoni-

nergicznego, glutaminergicznego oraz wielu innych białek zaangażowanych w procesy rozwoju układu nerwowego. Szczególnie interesujące wydają się być geny kandydujące znajdujące się w rejonach chromosomów, które wykazały sprzężenie z chorobą: *DRD1* (5q), *DRD2* (11q), *DBH* (9q), *GRIN2A* (16p), *CHRNA7* (15q), *DDC* (7p).

Badania biochemiczne i farmakologiczne wskazują na związek ADHD z zaburzeniami układu dopaminergicznego, noradrenergicznego i serotonergicznego. Jak wskazano powyżej największe znaczenie przypisuje się zakłóceniom współdziałania układu noradrenergicznego i dopaminergicznego, również mechanizm działania większości leków stosowanych w ADHD opiera się na ich wpływie na wymienione układy. Z tego powodu badaniom podlegają geny kodujące enzymy syntetyzujące lub rozkładające odpowiednie neuroprzekązniki, neuromodulatory oraz geny kodujące ich transportery i receptory, a także inne substancje wpływające na ich poziom. Zainteresowanie badaczy wzbudzają też czynniki wpływające na dojrzewanie ośrodkowego układu nerwowego (neurorozwojowa hipoteza powstawania zaburzeń psychicznych; postuluje ona nieprawidłowości rozwoju mózgu, których podłożem mogą być zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe). Te ostatnie mogą dotyczyć zaburzeń w okresie prenatalnym, urazów okołoporodowych oraz infekcji wirusowych wpływających na ekspresję genów odpowiedzialnych za rozwój mózgu. Wielowymiarowość zaburzeń psychicznych powoduje, że w badaniach nad ich genetycznymi uwarunkowaniami coraz większe znaczenie przykłada się do trafnego zdefiniowania fenotypu jednostki chorobowej.

1.5.3.3.1. GENY UKŁADU AMIN KATECHOLOWYCH

Gen transportera dopaminy (*DAT1*, *solute carrier family 6 member 3*, *SLC6A3*)

Zaburzenia neurotransmisji w układzie dopaminergicznym są uważane za jeden z czynników predysponujących do wystąpienia ADHD. Polimorfizm transportera dopaminy stał się przedmiotem badań nad etiologią ADHD po stwierdzeniu szybkiej poprawy klinicznej u 70% dzieci z ADHD leczonych lekami psychostymulującymi (inhibitory transportera dopaminy) [101, 353]. Wyniki uzyskane w licznych badaniach są sprzeczne, jednak jego związek z ADHD potwierdzono w wielu z nich, również w prowadzonych w ostatnich latach metaanalizach [13, 163, 168, 228, 457]. Jednym z najczęściej badanych polimorfizmów *DAT1* (gen na chromosomie 5p15) jest polimorfizm zlokalizowany w eksonie 15, w nieulegającym translacji regionie 3' genu transportera dopaminy i charakteryzuje się zmienną liczbą powtórzeń tandemowych (VNTR) [430]. Powtarzalny motyw jest zbudowany z 40 par zasad (pz). Wśród osób rasy kaukaskiej fragment ten powtarza się 3–13 razy. Najczęściej występują allele z 9 (440 pz; 23,4%) i 10 (480 pz; 71,9%) powtórzeniami [114]. W swoim doniesieniu Chen i wsp. potwierdzili rolę powyższego polimorfizmu genu *DAT1* w ADHD [89]. Przeprowadzone przez nich badania zostały wykonane metodą TDT. Badacze stwierdzili znacząco częstsze przekazywanie allelu z 10 powtórzeniami przez heterozygotycznych rodziców choremu potomstwu (allel może być allelem „ryzyka”). Natomiast Smith i wsp. badali grupę 105 pacjentów z ADHD i nie opisali istotnej statystycznie różnicy w występowaniu allelu z 10 powtórzeniami pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną [394]. Badania ostatnich lat sugerują funkcjonalne znaczenie polimorfizmu VNTR genu *DAT1*, co oznacza, że różne warianty genu wpływają na aktywność transportera dopaminy, a w konsekwencji na odpowiedź na

leczenie. W badaniach wykazano, że allel z 10 powtórzeniami zwiększa ekspresję genu, co przekłada się na wyższy poziom transportera dopaminy w mózgu [160]. Opierając się na tych założeniach, Kirley i wsp. przedstawili wyniki badań dotyczące asocjacji między polimorfizmem VNTR genu *DAT1* i odpowiedzią na leczenie metylofenidatem w grupie 119 dzieci z ADHD [222]. Na podstawie uzyskanych wyników badacze wskazują, że wariant z 10 powtórzeniami jest u tych osób związany ze wzrostem aktywności transportera dopaminy, co w konsekwencji wpływa na kliniczną odpowiedź na leczenie metylofenidatem. W kolejnych badaniach autorzy wskazywali na związek ADHD z polimorfizmem VNTR o powtarzalnym motywie 30 par zasad, zlokalizowanym w intronie 8 genu *DAT1*. Badacze stwierdzili preferencyjne przekazywanie pacjentom z ADHD allelu z 6 powtórzeniami [163, 168]. Znalezione również pozytywną asocjacją pomiędzy ADHD i haplotypem *DAT1*10-6 (allel z 10 powtórzeniami polimorfizmu genu *DAT1*-3'UTR-VNTR z allelem z 6 powtórzeniami polimorfizmu VNTR o wielkości 30 par zasad zlokalizowanym w intronie 8) [71]. W innych badaniach Vandenberg i wsp. uzyskali pozytywny wynik asocjacji dla polimorfizmu SNP (polimorfizm pojedynczego nukleotydu; *single nucleotide polymorphism*) 1999C > T [432], natomiast Friedel i wsp. dla SNP rs463379 w intronie 4 *DAT1* [159]. Natomiast w przeprowadzonej przez Gizera i wsp. metaanalizie wskazano na związek SNP rs27072, rs40184, rs2550946 oraz rs11564750 genu *DAT1* z ADHD [168]. Wśród kilku polimorfizmów badanych przez Barr i wsp. tylko SNP 1342A > G w eksonie 9 wykazał trend nie osiągający jednak istotności statystycznej [34]. Wykazano również związek ADHD z polimorfizmem promotora *DAT1* [164]. Wykazano również związek polimorfizmów genu *DAT1* z wyróżnionymi endofenotypami ADHD, w tym ze zmianami stwierdzonymi w badaniu NMR [127], nieprawidłowościami w EEG [264] oraz z odpowiedzią na leczenie [183].

Związek poszczególnych polimorfizmów genów z funkcjami poznawczymi przedstawiono w odrębnym rozdziale.

Geny receptorów dopaminy *DRD2* i *DRD3*

Znacznie mniej opublikowano doniesień dotyczących roli genów *DRD2* i *DRD3*, kodujących odpowiednio receptor dopaminy D2 i D3, w ADHD. Gen receptora D2 dopaminy (*DRD2*) zlokalizowany jest na chromosomie 11q23.1 [139]. Jego ekspresję obserwujemy w jądrach podstawy oraz korze przedczołowej, a więc regionach mózgu związanych z ADHD. Pełni on też kluczową rolę w regulacji mezolimbicznego szlaku „nagrody”. Gen receptora dopaminowego D2 był jednym z pierwszych genów, z którym stwierdzono asocjację z ADHD [59, 94]. W kolejnych badaniach nad asocjacją genu *DRD2* z ADHD nie uzyskano pozytywnych wyników, jednak analizie poddawano polimorfizmy zlokalizowane w jego rejonach nie kodujących [98, 360]. Todd i wsp. podjęli się poszukiwania polimorfizmów w rejonach kodujących genu [422]. Nie znaleziono zmienności genetycznej w sekwencji kodującej genu *DRD2*, mogącej stanowić czynnik ryzyka wpływający na podatność na ADHD. Badania genu *DRD2* w ADHD dotyczą najczęściej polimorfizmu TaqIA (rs1800497). Późniejsze badania wykazały, że polimorfizm ten leży w odległości większej niż 10 kb od *DRD2* w eksonie sąsiedniego genu *ANKK1* [311], jednak wydaje się on nadal interesujący ze względu na związek z poziomem ekspresji *DRD2* oraz poziomem metabolitu dopaminy, kwasu homowanilinowego w moczu [231]. W wielu badaniach podkreśla się związek powyższego polimorfizmu genu z alkoholizmem oraz osobowością antyspołeczną [336].

Gen receptora D3 zlokalizowany jest na chromosomie 3q13.3 [252]. Badany dotychczas w ADHD funkcjonalny polimorfizm (Ser9Gly; rs6280) genu *DRD3* dotyczy kodonu 9 w 1 eksonie. Zamiana nukleotydu w kodonie 9 prowadzi do zastąpienia seryny (Ser) glicyną (Gly) w N-końcowej domenie receptora. U osób o genotypie Gly/Gly, posiadających wariant białka zawierający glicynę w miejscu seryny, receptor wykazuje większe powinowactwo do dopaminy w porównaniu z osobami o genotypie Ser/Ser i o genotypie Ser/Gly [270]. Badania na grupie 39 trio (pacjent i jego rodzice) przeprowadzone przez zespół Muglia i wsp. nie wykazały preferencyjnej transmisji żadnego z badanych alleli [303]. Podobne rezultaty uzyskano w metaanalizie wykonanej przez Gizera i wsp. [168]. W badaniu przeprowadzonym na zwierzętach wykazano, że receptor dopaminergiczny D3 moduluje wywołane stosowaniem substancji psychostymulujących zmiany przepływu mózgowego i zachowania zależne od funkcjonowania układu nagrody [5, 288].

DRD4

Liczne doniesienia wskazują na związek polimorfizmu genu *DRD4* z ADHD. Gen jest zlokalizowany na chromosomie 11p15.5 [162]. Jego ekspresję obserwujemy w regionach płatów czołowych, szczególnie w korze wzrokowo-czołowej oraz przedniej części zakrętu obręczy, a więc tych obszarach mózgu, które prawdopodobnie są związane z zaburzeniem. Jednym z badanych polimorfizmów *DRD4* jest polimorfizm typu VNTR w eksonie 3, o powtarzalnym motywie długości 48 pz (opisano allele o 2–11 powtórzeniach tego motywu) w rejonie kodującym trzecią pętlę cytoplazmatyczną. Z różnorodnością alleliczną polimorfizmu *DRD4* wiążą się różne właściwości farmakologiczne receptora [12]. Pierwsze doniesienia o pozytywnej asocjacji wymienionego polimorfizmu dotyczą wymiarów temperamentu i charakteru (zapotrzebowania na stymulację – NS i impulsywności – I) [43, 131, 235]. Część badaczy podkreśla, że wymiary osobowości są związane z ADHD, dlatego podjęto badania asocjacyjne z polimorfizmem genu *DRD4*. W licznych pracach stwierdzono asocjację pomiędzy allelem z 7 powtórzeniami a ADHD. Według autorów u osób posiadających taki polimorfizm prawdopodobieństwo zachorowania na ADHD jest około 1,5-krotnie większe niż u osób z innymi wariantami genu receptora D4 [146]. Inne badania wskazują, że powyższy polimorfizm może wykazywać istotny związek z objawami upośledzenia uwagi [359]. Mill i wsp. przeprowadzili wieloosrodkowe badania u 1037 dzieci z ADHD, które nie potwierdziły wcześniejszych doniesień [293]. Badacze ci opierając się na wynikach Okuyama i wsp. wnioskuje, że wpływ *DRD4* na nadpobudliwość jest nie tylko wynikiem polimorfizmu VNTR w eksonie 3, ale również funkcjonalnego polimorfizmu promotora *DRD4* [318]. Polimorfizm genu *DRD4*, który polega na substytucji – 521C > T (rs1800955) w rejonie promotora ma charakter funkcjonalny, gdyż allel C charakteryzuje się mniejszą aktywnością transkrypcyjną. Podobnie brak asocjacji z polimorfizmem VNTR w eksonie 3 wykazał McCracken i wsp. [282]. Z kolei Smith i wsp. w badaniach przeprowadzonych metodą TDT opublikowali jedynie trend w przekazywaniu allelu z 7 powtórzeniami przez heterozygotycznych rodziców chorym dzieciom, jednak bez istotności statystycznej, co może wskazywać na fakt małego efektu działania polimorfizmu w podatności na ADHD [394]. El-Faddagh wraz z zespołem wykazali asocjację allelu z 7 powtórzeniami u chłopców z większym nasileniem objawów ADHD, natomiast u dziewcząt występował jedynie trend bez istotności statystycznej [134]. Mill i wsp. przeprowadzili natomiast analizę asocjacji 5 polimorfizmów genu *DRD4* (duplikacji 120 par zasad w promotorze, SNP

-616C > G, -521C > T, powtórzenia poli-G w intronie pierwszym oraz VNTR 48 par zasad w eksonie 3) [292]. Analizując wymienione polimorfizmy z osobna nie stwierdzili asocjacji żadnego z nich na poziomie istotności statystycznej. Interesujący okazał się jednak haplotyp utworzony przez 3 SNP. Haplotyp składający się z allelu 2 duplikacji 120 par zasad, allelu -616C oraz allelu -512C wykazał związek ze zwiększoną podatnością na ADHD. Haplotyp to związek dwóch lub więcej alleli różnych genów znajdujących się w odmiennych loci na tym samym chromosomie, które dziedziczą się razem na skutek nierównowagi sprzężeń (*linkage disequilibrium*). Zwykle związek ten jest nieprzypadkowy, a dany haplotyp występuje w danej populacji częściej niż to wynika z częstości danego allelu z osobna. Lowe i wsp. wykonując badania replikacyjne potwierdzili asocjację allelu -616C z ADHD, jak również haplotypu utworzonego przez allel 2 duplikacji 120 par zasad i allel -616C [269]. W chorobach determinowanych wielogenowo znaczenie ma wiele genów o relatywnie niewielkim wpływie na fenotyp o addytywnym działaniu z innymi genami, zatem coraz częściej analizuje się interakcję dwu lub trzech genów. Qian i wsp. przedstawili wyniki badań asocjacyjnych dwu polimorfizmów genu *DRD4* i *DAT* w populacji chińskiej [340]. W badaniu pojedynczych polimorfizmów nie uzyskali istotnej statystycznie asocjacji, natomiast analizując jednocześnie kilka polimorfizmów wykazali znacząco częstsze występowanie allelu krótkiego (2–6 powtórzeń polimorfizmu VNTR eksonu 3 genu *DRD4*) oraz allelu długiego (9–10 powtórzeń polimorfizmu VNTR genu *DAT*) u dzieci z ADHD w populacji chińskiej w porównaniu z grupą kontrolną. Co ciekawe allel z 7 powtórzeniami genu *DRD4*, wykazujący najsilniejszy związek z ADHD we wcześniejszych publikacjach, w badanej grupie w ogóle nie został znaleziony. Może to wskazywać na stratyfikację, co oznacza, że występowanie długich alleli genów *DRD4* i *DAT* zwiększa ryzyko wystąpienia ADHD u dzieci w populacji chińskiej.

DRD5

Duże powinowactwo dopaminy do receptora D5 (5 do 10 razy większe niż do D1) sugeruje, że receptor ten może odgrywać istotną rolę w utrzymaniu homeostazy układu dopaminergicznego. Hawi i wsp. w swoich badaniach poddali analizie trzy mikrosatelitarne markery oraz polimorfizm polegający na substytucji 1481C > T w 3' UTR [189]. Zaobserwowali istotną statystycznie asocjację allelu 1481C z ADHD. Również w analizowanych haplotypach obserwowali preferencyjną transmisję allelu C. Przedstawione badania sugerują silne zaangażowanie *DRD5* w ADHD. W niezależnych badaniach Kustanovich i wsp. poddali analizie polimorfizm dwunukleotydowych powtórzeń, wyróżniając trzy allele o długości 136, 146, 148 par zasad [230]. W analizie TDT allel 148 par zasad był najczęściej przekazywany choremu potomstwu. Również metaanaliza badań dotyczących polimorfizmu genu receptora dopaminy D5 wykazała, że może on zwiększać ryzyko wystąpienia ADHD. W tym przypadku wielkość efektu wynosiła około 1,2 [272].

Gen β -hydroksylazy dopaminy (*DBH*)

Badania ostatnich lat w dziedzinie farmakologii, biochemii i neuropsychologii sugerują istnienie zaburzeń układu noradrenergicznego u osób z ADHD. *DBH* jest ważnym genem kandydującym w badaniach asocjacyjnych w ADHD, ze względu na bezpośrednie działanie na stężenie dopaminy i noradrenaliny. Najczęściej badany polimorfizm

DBH dotyczy intronu 5, w którym znajduje się miejsce restrykcyjne dla enzymu TaqI. Wpływ polimorfizmu TaqI na poziom *DBH* nie jest do końca poznany. Polimorfizm TaqI genu *DBH* był analizowany przez Daly i wsp. w grupie dzieci z ADHD i ich rodziców [108]. Wykorzystali oni metodę TDT i stwierdzili preferencyjną transmisję allelu ulegającego trawieniu (A2) w ADHD. Jeszcze istotniejsze wyniki uzyskał w przypadku rodzin, gdzie przynajmniej jeden z rodziców retrospektywnie został zdiagnozowany, jako prezentujący w dzieciństwie objawy ADHD. Roman i wsp. w przeprowadzonych badaniach potwierdzili wcześniejsze wyniki Daly'ego [351]. Preferencyjna transmisja była obserwowana nawet wtedy, gdy z grupy badanej wyłączono dzieci z nadpobudliwością i impulsywnością. Silna asocjacja allelu A2 została potwierdzona częstszą transmisją nawet w rodzinach bez rodzinnej historii choroby, co potwierdza udział genu *DBH* w podatności na ADHD. Z kolei Smith wraz ze swoimi współpracownikami stwierdzili znacząco częstsze występowanie allelu A1 w grupie osób chorych w porównaniu z grupą osób zdrowych. Stwierdzili też 33% wzrost ryzyka zachorowania na ADHD w przypadku obecności allelu A1 polimorfizmu TaqI genu *DBH* [394].

Gen katecholo-O-metylotransferazy (*COMT*)

Katechol-O-metyl-transferaza (*COMT*) jest enzymem odpowiedzialnym za rozkład katecholamin, dopaminy i noradrenaliny. Odgrywa ogromną rolę w regulacji poziomu dopaminy w płacie czołowym, na którego udział w etiologii ADHD wskazują badania neuropsychologiczne. Lachman i wsp. opisali polimorfizm (rs4680) genu *COMT* w eksonie 4, który wpływa na zmianę jego ekspresji [232]. Polimorfizm ten polega na występowaniu guaniny lub adeniny w 158 kodonie. Jest to substytucja o charakterze funkcjonalnym, która na poziomie białka objawia się zastąpieniem aminokwasu waliny (Val) przez metioninę (Met). Allel *COMT* Val 158 odpowiada za wysoką aktywność enzymu, natomiast allel Met 158 za obniżoną aktywność *COMT* [223]. Vandenberg i wsp. opisali związek genotypu Val/Val, warunkującego wysoką aktywność enzymu, z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, co może stanowić czynnik ryzyka dla ADHD [431]. Wykazano również związek polimorfizmu Val158Met genu *COMT* z jednym z wymiarów osobowości (zapotrzebowaniem na stymulację, *novelty seeking*, NS) [44]. W jednym z nowszych badań prowadzonych metodą TDT w grupie pacjentów z rozpoznaniem ADHD, Qian i wsp. nie uzyskali pozytywnej asocjacji z badanym polimorfizmem [339]. Dopiero w podgrupie chłopców z ADHD zaobserwowano preferencyjną transmisję allelu Met warunkującego niższą aktywność enzymu. Nie stwierdzono natomiast różnicy w częstości występowania genotypów i alleli w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. W podgrupach wyróżnionych ze względu na płeć allel Val występował częściej wśród dziewcząt z ADHD, w porównaniu z grupą kontrolną. Różnicy w występowaniu alleli nie zaobserwowano pomiędzy grupą chłopców a kontrolą. Porównując grupę chłopców i dziewcząt z ADHD stwierdzono częstsze występowanie allelu Val w grupie dziewcząt, z kolei nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami kontrolnymi dziewcząt i chłopców. Wskazuje to, że różnica płci może odgrywać istotną rolę w genetycznej predyspozycji oraz ekspresji w ADHD.

Gen transportera noradrenaliny (*NET/SLC6A2*)

W kolejnych pracach wskazuje się na udział zaburzeń układu noradrenergicznego w etiologii ADHD. Działanie nowych leków stosowanych w leczeniu ADHD potwier-

dza tę hipotezę, np. atomoksetyna hamuje transporter noradrenaliny (również serotoniny i dopaminy). Barr i wsp. nie wykazali związku genu *NET1* transportera noradrenaliny z ADHD [33]. De Luca i wsp. badali polimorfizm typu RFLP (substytucja G > A w intronie 9) rozpoznawany przy pomocy enzymu MnlI [110]. Przedstawione dane nie potwierdziły roli tego polimorfizmu w ADHD. Również McEvoy z zespołem we wcześniej opublikowanej pracy wskazywali na brak asocjacji genu *NET1* z ADHD [283]. Przyczynę negatywnych wyników badacze upatrują w heterogennej etiologii genetycznej ADHD, w której gen *NET* może odgrywać odmienną rolę w predyspozycji do wystąpienia choroby w różnych populacjach etnicznych.

Gen receptora adrenergicznego alfa 2A (*ADRA2A*)

Gen kodujący receptor adrenergiczny alfa 2A (*ADRA2A*) zlokalizowany jest na chromosomie 10q23-25. Badany polimorfizm dotyczy rejonu promotora i związany jest z substytucją C > G w pozycji -1291 [245]. Pierwsza opublikowana przez Comings praca wskazywała na asocjację ADHD z allelem m (posiadającym miejsce restrykcyjne dla MspI) [95]. W niezależnych badaniach wykorzystujących metodę TDT badacze nie potwierdzili związku żadnego z alleli badanego polimorfizmu ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ADHD [352, 456]. Pomimo że przedstawione badania dotyczyły tego samego polimorfizmu, różnice metodologiczne nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Negatywne wyniki ostatnich dwóch doniesień można wyjaśnić małym wpływem badanego polimorfizmu na wystąpienie ADHD. Dlatego jego efekt może być trudny do wykrycia na zbyt małej grupie badanych osób. W innych badaniach wskazuje się też na związek ADHD z polimorfizmem genów receptorów adrenergicznych alfa 1C (*ADRA1C*) oraz alfa 2C (*ADRA2C*) [96, 327].

Gen monoaminooksydazy A (*MAO-A*)

Niektórzy autorzy postulują znaczenie genu *MAO-A* w pojawieniu się objawów ADHD. Brunner wraz z zespołem opisali mutację nonsensowną w genie *MAO-A*, która jest związana z impulsywnym i agresywnym zachowaniem u chłopców [75]. Jednym z badanych polimorfizmów genu *MAO-A* jest sekwencja 30 par zasad powtórzona od 2 do 5 razy w rejonie promotora. Wykazano związek pomiędzy ilością powtórzeń a wydajnością transkrypcyjną genu. Allele z 2 i 3 kopiami podlegają transkrypcji z mniejszą wydajnością [112]. W kolejnych badaniach wykazano związek alleli o niższej aktywności z impulsywnością i zachowaniami agresywnymi [279]. Manor i wsp. obserwowali natomiast preferencyjne przekazywanie alleli długich (z 4 i 5 powtórzeniami) przez heterozygotyczne matki chorym dzieciom [278]. W innych badaniach zaobserwowano znaczące różnice w częstości występowania alleli pomiędzy grupą badaną a kontrolną. W grupie osób chorych przeważały allele długie. Lawson i wsp. badali haplotyp składający się z ww. opisanego polimorfizmu VNTR genu *MAO-A* oraz substytucji 941T > G [251]. Zarówno w badaniach z użyciem grupy kontrolnej, jak i analizie TDT, żaden z alleli polimorfizmu T941C nie występował znacząco częściej w grupie badanej. Nie obserwowano też preferencji przekazywania któregokolwiek z nich. Również w analizie polimorfizmu VNTR uzyskano wyniki sprzeczne z powyższymi.

Gen białka presynaptycznego SNAP-25 (*SNAP-25*)

Wielu autorów podkreśla znaczenie genu białka presynaptycznego *SNAP-25* w powstawaniu objawów ADHD. Białko to bierze udział w wydzielaniu katecholamin, presynaptycznej regulacji synaptogenezy, wzroście aksonalnym i synaptycznej plastyczności, a jego wysoka ekspresja jest specyficzna dla komórek nerwowych. Wspólnie z syntaksyną i VAMP-synaptobrewiną tworzy kompleks, który wpływa na fuzję pęcherzyków zawierających neurotransmitter z błoną presynaptyczną. Gen białka *SNAP-25* jest zlokalizowany na chromosomie 20p11.2. Zmiany w poziomie ekspresji genu *SNAP-25* mogą być przyczyną zmian poziomu uwalniania neuroprzekaźników [447]. Dlatego mutacje w tym genie mogą wpływać na poziom białka, funkcjonowanie synapsy, a także magazynowanie neuroprzekaźników. Mill i wsp. zidentyfikowali tetranukleotydotowy polimorfizm (ATTT)_n VNTR zlokalizowany pomiędzy 5'UTR – rejonem nie podlegającym translacji, a pierwszym ulegającym transkrypcji eksonem [291]. Badacze wyróżnili allele 1–7. Zaobserwowali bliską istotności różnicę w występowaniu allelu 2, który znacznie częściej identyfikowano w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą badaną, co może świadczyć o jego protekcyjnej roli. Allel 5 może być natomiast allelem ryzyka, ponieważ znacznie częściej występował w grupie osób chorych na ADHD w porównaniu z grupą kontrolną (podlegał on preferencyjnemu przekazywaniu przez rodziców chorym dzieciom). Ten sam zespół badawczy opublikował badania przeprowadzone na 329 parach bliźniąt dizygotycznych, w których nie potwierdził, że allel 5 jest allelem ryzyka. Potwierdzono natomiast możliwą protekcyjną rolę allelu 2, który korelował z niższym wynikiem nadaktywności. Brophy z zespołem badali dwa polimorfizmy typu SNP genu *SNAP-25* zlokalizowane odpowiednio w pozycji 1065G > T (rozpoznawany przy użyciu enzymu restrykcyjnego MnlI) i 1069C > T (rozpoznawany przy użyciu enzymu restrykcyjnego DdeI) [73]. Przy użyciu analizy TDT zaobserwowali znaczący wzrost transmisji allelu 1 polimorfizmu DdeI. Również w analizie transmisji ojcowskiej i matczynej tylko allel 1 polimorfizmu DdeI częściej podlegał przekazywaniu przez ojca choremu dziecku, podczas gdy w pozostałych przypadkach nie obserwowano znaczących różnic i nie zaobserwowano preferencji w przekazywaniu któregośkolwiek z badanych haplotypów. We wcześniejszych badaniach ten sam autor opisywał wzrost transmisji, na granicy istotności statystycznej, allelu 2 DdeI [32]. Badane polimorfizmy są zlokalizowane w 3' UTR, co powoduje, że nie wpływają one na trzeciorzędową strukturę lub ekspresję białka *SNAP-25*. Niemniej mogą być związane z innym niezidentyfikowanym polimorfizmem w regionie kodującym lub promotorowym [80].

1.5.3.3.2. GENY UKŁADU SEROTONINERGICZNEGO

Gen transportera serotoniny (*5HTT/SERT*)

W niektórych badaniach podkreśla się znaczenie nieprawidłowości układu serotonergicznego w rozwoju ADHD. Dotychczas najintensywniej prowadzono badania związane z genem transportera serotoniny. Opisano trzy polimorfizmy związane z ADHD. Heils i wsp. opisali polimorfizm VNTR w rejonie promotorowym (*5HTTLPR*) genu *5HTT*, który dotyczy fragmentu o wielkości 44pz [192]. Insercja/delecja w rejonie *5HTTLPR* powoduje powstanie dwóch alleli: krótkiego S i długiego L, które zmieniają aktywność promotora. Wariant S jest związany z niższą aktywnością transkrypcyjną genu

5HTT i z słabszym wychwytem serotoniny. Seeger i wsp. w badaniach wykorzystujących grupę kontrolną wykazali asocjację allelu L z ADHD [375]. Natomiast Manor z zespołem wykazali istotnie częstsze występowanie genotypu S/S w grupie osób chorych niż w grupie kontrolnej [276]. Battersby wspólnie z zespołem zidentyfikował polimorfizm SNP G/T w rejonie 3' nieulegającym transkrypcji, który znajduje się przypuszczalnie na obszarze sygnału poliadenylacji [35]. Pomimo że funkcjonalne znaczenie tego polimorfizmu nie jest znane, to wydaje się możliwe, że zaburzenia poliadenylacji mogą interferować ze stabilnością mRNA w trakcie transportu do cytoplazmy. Kent i wsp. powtórzyli wcześniejsze badania wymienionych trzech polimorfizmów w ADHD [215]. Wykazali jedynie trend, nie osiągający istotności statystycznej, w przekazywaniu allelu L polimorfizmu promotora, preferencyjną transmisję allelu T polimorfizmu 3'UTR, natomiast polimorfizm VNTR w intronie nie różnił się preferencyjnym przekazywaniem żadnego z alleli. Dwa spośród trzech haplotypów wykazały znaczącą statystycznie transmisję i składały się z: allelu L promotora/allelu T 3'UTR oraz allelu 10 powtórzeń VNTR intronu/allelu T 3'UTR. Z kolei Langley i wsp. nie potwierdzili związku ADHD z polimorfizmem insercja/delecja 44pz w promotorze, a także z polimorfizmem VNTR w intronie drugim [242].

Geny receptorów serotoniny *5HTR2A* *5HTR1B*

Większość doniesień dotyczy polimorfizmu genów *5HTR2A* i *5HTR1B* kodujących odpowiednie receptory serotoniny. Gen *5HTR2A* zlokalizowany jest na chromosomie 13q15-q21 i składa się z 3 eksonów [399]. W eksonie 1 genu kodującego receptor *5HTR2A* stwierdzono polimorfizm polegający na substytucji cytozyny tyminą w 102 pozycji. Polimorfizm 102C > T nie powoduje zmian w sekwencji aminokwasowej białka. Niemniej zmiana ta związana jest z procesem translacji i dlatego dochodzi do zmiany ekspresji receptora. Li i wsp. wykazali częstsze występowanie genotypu T102T w grupie kontrolnej aniżeli w grupie osób chorych z ADHD [258]. Natomiast preferencyjnej transmisji podlegał allel C102. Wynika z tego, że genotyp T102T jest czynnikiem protekcyjnym, natomiast allel C jest genem predysponującym do choroby. Zoroglu wraz z zespołem nie potwierdził powyższej asocjacji [462]. Z kolei Hawi i wsp. badali inny polimorfizm rs6314 genu *5HTR2A*, polegający na substytucji His452Tyr na poziomie białka i wykazali preferencyjną transmisję allelu 452His [188]. Ten sam zespół badał też polimorfizm *5HTR1B* polegający na substytucji C/G w pozycji 861. Zaobserwowano preferencyjną transmisję allelu 861G. Wyniki te potwierdzili w niezależnych badaniach Quist i wsp. [344]. Podkreśla się też rolę genów receptorów serotoniny *5HTR2A* i *5HTR1DA* w ADHD [347].

1.5.3.3.3. POZOSTAŁE GENY KANDYDUJĄCE

Gen antagonisty receptora interleukiny 1 (*IL-1Ra*)

Interleukina 1 moduluje aktywność monoaminergiczną, a jej aktywność jest różna w poszczególnych neuronach dopaminergicznych. Segman i wsp. badali rolę polimorfizmu VNTR genu antagonisty receptora interleukiny 1 (*IL-1Ra*) u dzieci z ADHD i ich rodziców [376]. Wykazano częstsze przekazywanie allelu z 4 powtórzeniami, co wiąże się z podwyższeniem ryzyka wystąpienia ADHD. Natomiast allel z 2 powtórzeniami

podlegał obniżonej transmisji, co może mieć związek z jego protekcyjnym charakterem. Wyniki te wskazują na możliwość związku ADHD z polimorfizmem VNTR genu *II-IRa*. Ponadto wykryto korelację allelu z 2 powtórzeniami z wyższym poziomem II-1Ra [199]. Oznacza to, że prawdopodobnie badany polimorfizm ma znaczenie funkcjonalne lub znajduje się w pobliżu rejonu o znaczeniu funkcjonalnym.

Gen receptora acetylocholinowego alfa 4 (*CHRNA4*)

Stymulacja receptora acetylocholinowego alfa 4 powoduje wzrost poziomu dopaminy. Dlatego gen kodujący ten receptor wydaje się być interesujący w badaniach nad etiologią ADHD. Kent i wsp. wykazali związek ADHD z polimorfizmem typu RFLP w intronie genu *CHRNA4*, rozpoznawanym przy pomocy enzymu CfoI [217]. Comings i wsp. uzyskali natomiast asocjację z dwunukleotydowym polimorfizmem typu VNTR w pierwszym intronie [97]. Z kolei Todd i wsp. poszukiwali możliwych mutacji w genie *CHRNA4* w sekwencji kodującej, jak i połączeniach ekson-intron [421]. Istotną statystycznie asocjację uzyskano tylko dla allelu G SNP-3. Badano również haplotypy przy wykorzystaniu metody TDT. Haplotyp składający się z alleli CGA był przekazany choremu potomstwu tylko w 4 na 20 przypadków.

1.5.3.3.4. GENY BIORĄCE UDZIAŁ W DOJRZEWANIU O.U.N.

Gen receptora kwasu N-metyloasparaginowego (*GRIN2A*)

Białko NMDA (receptor kwasu N-metyloasparaginowego) jest zlokalizowane w błonach komórkowych neuronów i uczestniczy w przekazywaniu sygnałów między komórkami nerwowymi oraz reguluje powstawanie nowych szlaków neuronalnych. Stwierdzono też, że uczestniczy w procesach pamięciowych poprzez udział w transmisji synaptycznej, migracji neuronalnej, formowaniu synapsy, stabilności i plastyczności neuronów. W związku z tym gen *GRIN2A* kodujący jedną z podjednostek receptora NMDA może stanowić ważny gen kandydujący w chorobach neuropsychologicznych. W badaniach sprzężeń Turic i wsp. uzyskali sygnał ADHD z locus na chromosomie 16p13 [424]. W tym miejscu właśnie zlokalizowany jest gen *GRIN2A*. Autorzy postulują, że zmienność genetyczna w obrębie tego genu może konferować ze wzrostem ryzyka zachorowania na ADHD oraz wskazują potrzebę wykonania badań replikacyjnych w zakresie asocjacji polimorfizmów genu *GRIN2A* a ADHD.

Neurotrofowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF)

Na możliwość związku ADHD z polimorfizmem genu kodującego BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) zwraca uwagę Tsai [423]. Gen BDNF zlokalizowany jest na chromosomie 11p14.1 [82]. Czynnikiem ten jest członkiem rodziny białkowej neurotrofin i wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych, cholinergicznych i serotonergicznych, a także odgrywa istotną rolę w rozwoju kory czołowej oraz hipokampa. BDNF wywiera wpływ na proliferację komórek nerwowych i plastyczność synaptyczną oraz bierze udział w procesach uczenia się i pamięci. Większość szlaków przekazywania sygnału, a także badania farmakogenomiczne dotyczące BDNF została opisana w odniesieniu do chorób afektywnych [123, 274]. Tsai przedstawił natomiast kilka dowodów,

na podstawie których można wysunąć hipotezę, że BDNF odgrywa rolę w patogenezie ADHD. Po pierwsze, leki psychostymulujące stosowane w ADHD mogą powodować wzrost mRNA BDNF oraz immunoreaktywności BDNF w ciele migdałowatym i jądrze przykomorowym podwzgórza. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny mogą zwiększać poziom BDNF w ośrodkowym układzie nerwowym. W kolejnych badaniach prowadzonych na zwierzętach, u których wyciszono ekspresję *BDNF* wykryto, że brak jego aktywności powoduje nadmierną reaktywność zwierząt na czynniki stresujące. Dodatkowo występuje u nich cieńsza kora mózgu i zaburzenia mielinizacji. Te odkrycia korelują z badaniami neuroobrazowymi (NMR) przeprowadzonymi u osób z ADHD, u których wykazano o około 5% mniejszą objętość mózgu, w porównaniu z grupą kontrolną oraz możliwość ośrodkowej demielinizacji. Wykazano też, że ADHD często współwystępuje z zaburzeniami nastroju, w których coraz częściej podkreśla się rolę BDNF. Friedel i wsp. przeprowadzili badania przesiewowe w kierunku mutacji oraz badania asocjacyjne u pacjentów z zaburzeniami jedzenia, a także ADHD [158]. Analizie poddano polimorfizmy Val66Met (rs6265, najczęściej badany polimorfizm) oraz -270C/T u 88 osób z rozpoznaniem ADHD. Autorzy nie uzyskali wyników wskazujących na istotną rolę badanych polimorfizmów w ADHD, niemniej podkreślają potrzebę wykonania badań replikacyjnych na większej populacji. W kilku pracach zwraca się uwagę na związek najczęściej badanego polimorfizmu genu *BDNF* z ADHD, podkreślając, że allel Val może być allelem ryzyka [216], jednak w kolejnych badaniach nie udało się potwierdzić uzyskanych wyników [254, 371].

W większości badań podkreśla się udział czynników genetycznych w etiologii ADHD, jednak uzyskane wyniki nie są jednoznaczne. Może to być związane między innymi ze zbyt małą liczebnością grup objętych analizą, stosowaniem odmiennych kryteriów diagnostycznych w celu rozpoznania ADHD oraz odmiennych kryteriów włączających i wykluczających z badania, brakiem oceny stanu psychicznego osób z grupy kontrolnej, niewielką ilością badań uwzględniających udział zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych, stosowaniem różnych metod statystycznych, brakiem potwierdzenia wyników badań metodą TDT wykluczającą grupę kontrolną. Na odmiennie wyniki badań genetycznych prowadzonych w psychiatrii wpływa również efekt stratyfikacji (badania dotyczą różnych populacji), prawdopodobieństwo występowania form choroby nie wywołanych czynnikami genetycznymi (fenokopii), różna penetracja genów odpowiedzialnych za występowanie zaburzenia, istnienie genów odpowiedzialnych za chorobę tylko w pewnych populacjach (heterogenia). Sytuację komplikują dodatkowo interakcje między różnymi genami i polimorfizmami oraz interakcje genów ze środowiskiem.

1.5.3.3.5. GENY I ŚRODOWISKO

Sprzeczne doniesienia dotyczące badań asocjacyjnych w ADHD mogą być częściowo wytłumaczone przez różne interakcje pomiędzy genami, ale też między genami a czynnikami środowiskowymi. Brookes i wsp. wykazali, że haplotyp *DAT1*10-6 może pośredniczyć w efektach spowodowanych używaniem przez matki w czasie ciąży alkoholu [72]. W kilku badaniach wykazano też związek *DAT1* z paleniem przez matki papierosów w czasie ciąży [38, 240]. W innym badaniu celem była ocena interakcji pomiędzy szkodliwymi czynnikami psychospołecznymi a różnymi polimorfizmami genu *DAT1* [248]. Autorzy wykazali, że 15-letni pacjenci będący homozygotami dla allelu

z 10 powtórzeniami genu *DAT1* 3'UTR-VNTR lub allelu o 6 powtórzeniach genu *DAT1* polimorfizmu VNTR w intronie 8 wychowywani w niekorzystnych warunkach psychospołecznych wykazywali większe nasilenie objawów. Interpretacja uzyskanych wyników jest trudna, ponieważ nie jest jasne czy czynniki środowiskowe faktycznie wpływają na efekty działania genów, czy tylko maskują inne czynniki. Dodatkową komplikacją jest to, że w niektórych przypadkach czynniki środowiskowe maskują czynniki genetyczne, np. palenie przez matkę papierosów w czasie ciąży może być wynikiem jej przetrwałego ADHD, niż faktycznego wpływu środowiskowego [334].

1.5.3.3.6. ENDOFENOTYP ADHD

Z uwagi na znaczne zróżnicowanie obrazu klinicznego oraz przebiegu chorób i zaburzeń psychicznych konieczne jest włączanie do analiz genetycznych jak najbardziej jednorodnych grup pacjentów. Korzystnym okazało się wyodrębnienie tzw. endofenotypów, pozwalających na analizę genetyczną w miarę homogenicznej grupy. Endofenotyp jest biologicznym markerem związanym z chorobą, dziedzicznym i występującym częściej u zdrowych krewnych osób chorych niż w populacji ogólnej [253]. Takim endofenotypem mogą być zaburzenia neurofizjologiczne, endokrynologiczne, biochemiczne, neuropsychologiczne – zaburzenia funkcji poznawczych. W ostatnich badaniach dużą uwagę zwraca się na wykorzystanie endofenotypów, bowiem jest to cecha mniej złożona, związana z mniejszą liczbą genów, a to wiąże się z prostszą analizą [177, 178]. Wyniki badań wykorzystujących endofenotyp wskazują, że składające się na niego nieprawidłowości są niezależne od epizodu chorobowego, stwierdzane są już we wczesnym etapie rozwoju choroby i utrzymują się w podobnym nasileniu w okresie remisji.

Wielu autorów podkreśla, że deficyt w hamowaniu odpowiedzi może stanowić podstawową cechę pacjentów z rozpoznaniem ADHD, która prowadzi do wtórnych nieprawidłowości neuropsychologicznych. Slaats-Willemse i wsp. w swojej pracy wykazali, że nieprawidłowe hamowanie odpowiedzi może stanowić neuropsychologiczny endofenotyp ADHD [390]. Opierali się oni na wcześniejszych doniesieniach, wskazujących na to, że pacjenci z ADHD, w których rodzinie byli krewni chorzy na ADHD, popełniali znacznie więcej błędów w zadaniach mierzących hamowanie odpowiedzi niż osoby chore bez rodzinnej historii nadpobudliwości psychoruchowej. Badali rodziny, w których przynajmniej dwoje dzieci chorowało na ADHD (lub jedno dziecko i rodzic), a także takie, w których pacjenci mieli zdrowe rodzeństwo. Autorzy stwierdzili, że zdrowe rodzeństwo osób z ADHD ma podobne do nich deficyty w hamowaniu odpowiedzi. To sugeruje, że endofenotyp oparty na pomiarze hamowania odpowiedzi może być pomocny w zidentyfikowaniu genetycznej podatności do wystąpienia ADHD. Pacjenci posiadający taką podatność mogą mieć pewne poznawcze deficyty przy braku objawów behawioralnych zaburzenia. W badaniach asocjacyjnych genu transportera dopaminy *DAT* z użyciem baterii testów neuropsychologicznych (T.O.V.A, Test Zmienności Uwagi; *test of variables of attention*) Oh i wsp. wykazali związek genotypu 10/10 z deficytem uwagi [317]. Chłopcy z genotypem 10/10 popełniali znacząco mniej błędów z ominięcia w teście, co sugeruje wpływ genotypu transportera dopaminy na deficyt uwagi mierzony przy pomocy T.O.V.A. W kolejnych badaniach wskazywano na związek polimorfizmów genów układu dopaminergicznego (*DRD2*, *DRD4*, *DBH* oraz *DAT*) z utrzymaniem uwagi mierzonym różnymi testami [42, 62]. W innym badaniu stwierdzono, że polimorfizm promotora genu monoaminooksydazy A jest związany z nieprawidłowym wykonaniem

testu ciągłości uwagi [278]. Langley i wsp. stwierdzili natomiast, że allel z 7 powtórzonymi genu *DRD4* wydaje się być związany z nieodpowiednim, impulsywnym wykonywaniem przez chorych niektórych testów neuropsychologicznych [241]. Według autorów nie można wytłumaczyć pojawiających się deficytów samą ciężkością zaburzenia. Według innych badaczy z różnicami w wykonywaniu zadań mierzących uwagę wykonawczą może być związany polimorfizm genu *SNAP25* [154].

Sonuga-Barke podaje, że możliwe jest istnienie dwóch neuropsychologicznych podtypów ADHD, różniących się aktywnością poszczególnych części układu dopaminergicznego [398]. W pierwszym z nich występuje zaburzenie myślenia i działania wynikające ze słabej kontroli hamowania (związane z mezkortykalnymi odgałęzieniami układu dopaminergicznego w korze przedczołowej). W drugim z nich występują problemy motywacyjne z opóźnieniem awersji i znaczą impulsywnością (związane z mezolimbicznymi odgałęzieniami układu dopaminergicznego). Według autora rolę w powstawaniu opisanych zaburzeń odgrywiają geny receptorów DRD1, DRD2 i DRD4 oraz transportera dopaminy DAT.

1.5.4. BADANIA PSYCHOFARMAKOLOGICZNE

W 1937 roku Charles Bradley pierwszy raz wykorzystał amfetaminę w leczeniu dzieci z objawami ADHD. W 1956 roku pierwszy raz na rynku został zarejestrowany Ritalin. Jednak dopiero w latach 70. rozpoczął się wzrost zainteresowania stosowaniem leków psychostymulujących u dzieci z objawami ADHD. Skuteczność tych leków w zmniejszaniu nasilenia wszystkich osiowych objawów zaburzenia może potwierdzać udział w patogenezie ADHD nieprawidłowości dwóch układów neuroprzekaznikowych – dopaminergicznego i noradrenergicznego. Według współczesnych poglądów – leki psychostymulujące hamują wychwyty zwrotny noradrenaliny i dopaminy przez białka nośnikowe tych amin. Dodatkowo pochodne amfetaminy, w przeciwieństwie do metylofenidatu, powodują zwiększone uwalnianie tych związków do szczeliny synaptycznej, a także hamują rozkład monoamin przez monoaminooksydazę typu A (MAO-A) [333]. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że dobre wykonanie testów oceniających uwagę podczas działania bodźca docelowego, wiązało się z niską podstawową czynnością i silną aktywacją miejsca sinawego (*locus ceruleus*, LC), które jest głównym źródłem neuronów noradrenergicznych w o.u.n. [425]. Na udział układu noradrenergicznego w patogenezie ADHD wskazuje również skuteczność stosowania takich leków jak dezypramina, imipramina, bupropion, klonidyna oraz atomoksetyna.

Wcześniejsze badania dotyczące ADHD koncentrowały się na stężeniach metabolitów neuroprzekazników w moczu, surowicy oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniach Castellanos i wsp. prowadzonych w grupie chłopców z ADHD wykazano, że początkowe stężenia kwasu homowanilowego (głównego metabolitu dopaminy) w płynie mózgowo-rdzeniowym korelowało z nasileniem objawów nadruchliwości [83]. Natomiast leczenie za pomocą leków psychostymulujących prowadziło do zmniejszenia się objawów zaburzenia oraz obniżenia stężenia tego metabolitu w płynie mózgowo-rdzeniowym. W swoim badaniu Volkow i wsp. wykazali, że u zdrowych ochotników metylofenidat powoduje uwolnienie dopaminy w jądrach podstawy [434]. Zaobserwowano jednocześnie, że działanie takie występowało jedynie w trakcie wykonywania zadania poznawczego, a nie w spoczynku.

W ostatnim czasie, przy opisie patogenezы zaburzeń psychicznych zwraca się szczególną uwagę na interakcję poszczególnych układów neuroprzekaźnikowych. Stwierdzono, że neurony noradrenergiczne wysyłają swoje aksony w brzuszny obszar nakrywki (*ventral tegmental area, VTA*), który stanowi jedno ze źródeł neuronów dopaminergicznych. W modelach zwierzęcych zaobserwowano, że zwiększone uwalnianie dopaminy w korze przedczołowej prowadzi również do zwiększonego uwalniania noradrenaliny w tym samym obszarze. Natomiast Bymaster i wsp. opisali zależność odwrotną, a mianowicie stwierdzili, że po podaniu atomoksetyny (selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny) w korze przedczołowej szczurów wzrasta stężenie dopaminy [79]. Autorzy tej pracy wskazują, że w obszarze kory przedczołowej dopamina może być wchłaniana zwrrotnie przez neurony noradrenergiczne, z tego względu atomoksetyna może powodować także zwiększenie stężenia dopaminy poprzez hamowanie transportera noradrenaliny. W przeciwieństwie do metylofenidatu, atomoksetyna nie powodowała zwiększenia stężenia dopaminy w jądrze półleżącym.

Podobnie jak w przypadku depresji czy schizofrenii zaburzenia w obrębie układów neuroprzekaźnikowych w ADHD nie mają charakteru prostego niedoboru lub nadmiaru. Wydaje się, że dla optymalnego funkcjonowania kory przedczołowej, której zaburzenia czynności wiązane są z ADHD, niezbędny jest odpowiedni do zadania poziom jej aktywacji, uzależniony od regulacyjnej czynności zarówno układu noradrenergicznego, jak i dopaminergicznego [333].

W badaniu polimorfizmów typu SNP w skali całego genomu (GWAS) stwierdzono, że niektóre polimorfizmy badanych genów (układu noradrenergicznego, dopaminergicznego, a także być może glutaminergicznego) mogą być związane z odpowiedzią na metylofenidat. I tak w badaniu Mick i wsp. znaleziono asocjację z polimorfizmem genu kodującego metabotropowy receptor glutaminianu 7 (GRM7, efekty działania receptora są podobne do wywieranych przez receptory dopaminergiczne typu 2; SNP rs3792452) oraz genu transportera noradrenaliny (NET, *SLC6A2*; SNP rs17841329 i rs192303) [289].

Wieloczynnikowa etiologia ADHD, z istotnym udziałem czynników genetycznych, a także zróżnicowany obraz kliniczny (m.in. przewaga objawów zaburzeń koncentracji uwagi lub mieszany obraz zaburzenia, współchorobowość) i obecność deficytów poznawczych, uzasadniają prowadzenie badań analizujących różnicę w wykonywaniu poszczególnych testów neuropsychologicznych pomiędzy pacjentami i osobami zdrowymi oraz pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Istotna wydaje się również analiza asocjacji pomiędzy wskaźnikami wykonania tych testów i wybranymi polimorfizmami genów kandydujących.

2. CELE BADANIA I HIPOTEZY BADAWCZE

CELE BADANIA

1. Ocena obrazu klinicznego w grupie pacjentów i podgrupach uwzględniających podział na podtypy ADHD, a także w grupie kontrolnej.
2. Analiza sprawności wybranych funkcji poznawczych na podstawie wykonania testów neuropsychologicznych w grupie pacjentów w porównaniu z grupą osób zdrowych, podzielonych dodatkowo ze względu na wiek i płeć oraz w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD.
3. Analiza asocjacji pomiędzy częstotliwością występowania genotypów i alleli wybranych genów kandydujących a ADHD.
4. Analiza asocjacji pomiędzy częstotliwością występowania genotypów i alleli poniższych ośmiu genów kandydujących a podtypami ADHD, wyodrębnionymi na podstawie obrazu klinicznego, oraz płcią.
5. Ocena związku wybranych aspektów funkcji poznawczych ocenianych testami neuropsychologicznymi z poszczególnymi polimorfizmami badanych genów w grupie chorych i kontrolnej.

CELE BADANIA – SZCZEGÓŁOWE

1. Ocena danych klinicznych uzyskanych na podstawie wywiadów, Skali Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi oraz Kwestionariusza Connersa dla rodziców i nauczycieli.
2. Analiza wyników 7 testów neuropsychologicznych oceniających pewne aspekty uwagi, funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne oraz werbalne:
 - Test Ciągłego Wykonania;
 - Metoda eksperymentalna opracowana na podstawie założeń testu interferencji Stroopa;
 - Test Sortowania Kart Wisconsin;
 - Test Łączenia Punktów;
 - Test Porównywania Znanych Kształtów;
 - Test Figury Złożonej Rey'a-Osterrietha;
 - Zadanie fluencji słownej.
3. Analiza asocjacji pomiędzy 14 polimorfizmami 8 genów kandydujących a ADHD, podgrupami wyodrębnionymi ze względu na jego podtypy, płeć oraz wskaźnikami wykonania powyższych testów neuropsychologicznych:
 - a. Układu amin katecholowych:
 - Gen receptora dopaminowego D2 (*DRD2*)
 - polimorfizm rs1800497
 - polimorfizm rs1799732
 - Gen receptora dopaminowego D3 (*DRD3*)
 - polimorfizm rs6280
 - Gen receptora dopaminowego D4 (*DRD4*)
 - polimorfizm rs1800955

- polimorfizm 48 VNTR
- Gen transportera dopaminy (*DAT*)
 - polimorfizm rs27072
 - polimorfizm rs463379
 - polimorfizm VNTR 3' UTR
- Gen katecholo-o-metylotransferazy (*COMT*)
 - polimorfizm rs4680
- Gen białka presynaptycznego SNAP-25 (*SNAP-25*)
 - polimorfizm rs363039
 - polimorfizm rs363043
 - polimorfizm rs363050
- b. Układu serotonergicznego:
 - Gen receptora serotoninowego typu 2A (*5HTR2A*)
 - polimorfizm rs17288723
- c. Biorących udział w dojrzewaniu o.u.n.:
 - Gen neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (*BDNF*)
 - polimorfizm rs6265.

HIPOTEZY

1. Obraz kliniczny różni się pomiędzy pacjentami w zależności od rozpoznanych podtypów ADHD.
2. Sprawność funkcji poznawczych (uwaga, funkcje wykonawcze, wzrokowo-prze-strzenne oraz werbalne) różni się pomiędzy pacjentami i osobami zdrowymi, a także między pacjentami z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD, płeć i wiek.
3. Polimorfizmy wybranych genów kandydujących układu amin katecholowych, serotonergicznego oraz biorących udział w dojrzewaniu o.u.n mogą być związane z predyspozycją do zachorowania na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).
4. Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny ADHD, związek analizowanych polimorfizmów genów z zaburzeniem może dotyczyć jedynie podgrup chorych, wyodrębnionych na podstawie płci oraz podtypu ADHD.
5. Polimorfizmy badanych genów kandydujących, związanych z aktywnością poszczególnych układów neuroprzekąźnikowych, mogą odgrywać istotną rolę w determinacji sprawności poszczególnych funkcji poznawczych u osób z ADHD.

3. OSOBY BADANE

Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej, w większości z terenu Wielkopolski i Małopolski. Opiekunowie prawni, pacjenci oraz osoby z grupy kontrolnej udzieliли pisemnej zgody na udział w badaniu (załącznik 1). Projekt badań uzyskał akceptację Komisji Bioetyki przy Uniwersytecie Medycznym (UM) w Poznaniu. Stanowi element projektu MNiSW 2P05E 131 29 dotyczącego badania asocjacyjnego genów kandydujących w ADHD z wybranymi funkcjami poznawczymi oraz czynnikami klinicznymi.

3.1. OSOBY CHORE NA ADHD

W badaniu wzięło udział 205 niespokrewnionych pacjentów w wieku 7–17 lat z rozpoznaniem ADHD (187 chłopców i 18 dziewczynek). Objawy u chorych utrzymywały się przynajmniej przez 6 miesięcy. Średnia wieku chorych wynosiła 10,88 lat (SD = 2,67). Pacjentów rekrutowano z Przyklinicznej Poradni Psychiatrycznej oraz Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży UM w Poznaniu (124 osoby z grupy badanej), a także z Kliniki Psychiatrii Wieku Rozwojowego UM w Warszawie (81 osób). Rozpoznanie zostało postawione przez dwóch niezależnych psychiatrów na podstawie kryteriów diagnostycznych ICD10 oraz DSMIV. W badanej grupie 147 pacjentów spełniało kryteria podtypu mieszanego ADHD (ADHD-C; średnia wieku: 10,61 lat; SD = 2,51), 45 podtypu z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD-IA; średnia wieku: 11,96 lat; SD = 2,85) oraz 13 podtypu z przewagą nadpobudliwości i impulsywności (ADHD-HI; średnia wieku: 10,10 lat; SD = 2,85).

3.2. GRUPA KONTROLNA

Grupa kontrolna liczyła 155 zdrowych osób obojga płci (80 chłopców, 75 dziewczynek) w wieku 7–17 lat o tym samym pochodzeniu etnicznym (średnia wieku: 10,31 lat; SD = 2,28) i składała się z dzieci uczęszczających do jednej z poznańskich szkół podstawowych, jednego z poznańskich gimnazjów i poznańskiego liceum. Osoby te nie były spokrewnione z pacjentami, nie miały rozpoznanych zaburzeń psychicznych, a wśród krewnych I stopnia (rodzice i rodzeństwo) nie stwierdzano obciążeń zaburzeniami psychicznymi. Informacje uzyskano na podstawie skróconego wywiadu wypełnianego przez rodziców (załącznik 1). Nie oceniano stanu psychicznego osób z grupy kontrolnej. Nie zbierano informacji dotyczących ciąży, porodu oraz wczesnego rozwoju dzieci.

Leki stosowane z powodu ADHD i inne mogące wpływać na ośrodkowy układ nerwowy (np. leki przeciwhistaminowe) były odstawione 72 godziny przed wykonaniem testów neuropsychologicznych.

Kryterium wykluczającym z obu grup było istnienie udokumentowanych organicznych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego oraz poważnych zaburzeń somatycznych, stosowanie w chwili badania farmakoterapii mogącej wpływać na zachowanie i funkcje poznawcze oraz współistniejąca schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunowa.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1. BADANIE KLINICZNE

4.1.1. KWESTONARIUSZE I SKALE DO OCENY KLINICZNEJ

- 1) Ustrukturyzowany wywiad – składa się z pytań dotyczących rozwoju dziecka, towarzyszących zaburzeń psychicznych, chorób przebytych, edukacji, wywiadu dotyczącego matki i ojca dziecka oraz ustrukturyzowanego wywiadu w kierunku ADHD i zaburzeń zachowania (Wolańczyk i współ., 1998) (załącznik 2). Wywiady te zawierają stwierdzenia opisujące objawy kryterialne wymienionych chorób, umożliwiając postawienie rozpoznania wydzielonych w klasyfikacji DSM-IV podtypów ADHD oraz zaburzeń opozycyjno-buntowniczych i zachowania. Wywiady wypełnia osoba badająca (w tym przypadku dwóch lekarzy psychiatrów).
- 2) Wywiad ciążyowy, okołoporodowy, wczesny rozwój dziecka – kwestionariusz składa się z 40 pytań dotyczących wydarzeń okołoporodowych i rozwoju dziecka do 3. roku życia (modyfikacja własna kwestionariusza opisanego przez Buka i wsp. [76] (załącznik 3).
- 3) Skala Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi (*ADHD Rating Scale-IV*) – wersja dla rodziców, jest to wiarygodna i łatwa do wykonania skala pomocna zarówno w diagnozowaniu ADHD u dzieci i młodzieży, jak i ocenie odpowiedzi na leczenie. DuPaul i wsp. opisali ją w 1998 roku [125], natomiast wersję eksperymentalną opracowano w Klinice Psychiatrii Wieku Rozwojowego AM w Warszawie. Skala zawiera 18 stwierdzeń ustalonych na podstawie kryteriów diagnostycznych DSM-IV, a tym samym umożliwia rozpoznanie objawów ADHD [124]. Na skali zaznaczono wartości od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza, że dany objaw nigdy nie występuje lub bardzo rzadko, 1 – czasami, 2 – często, 3 – bardzo często. Wynikiem w tej skali jest łączna liczba punktów uzyskanych przez dziecko. Wskaźnikami mogą być również: liczba punktów w skali nieuwagi oraz impulsywności/nadaktywności, a także liczba kryteriów diagnostycznych dla ADHD w skali nieuwagi oraz impulsywności/nadaktywności.
- 4) Kwestionariusz Connersa dla rodziców i nauczycieli – *Iowa-Conners* (IOWA) – wersja eksperymentalna, do badań naukowych jest dziesięciopunktowym i jednoczynnikowym narzędziem służącym do badań przesiewowych (służy do identyfikowania pacjentów, u których występuje ADHD) oraz monitorowania przebiegu leczenia ADHD. Kwestionariusz jest wykonywany przez rodziców, opiekunów lub nauczycieli. Został opisany przez Connersa w 1973 roku [100], a przetłumaczony na język polski i opracowany przez Wolańczyka i wsp. [450]. Zawiera 10 stwierdzeń dotyczących zachowania, uwagi, nadruchliwości i impulsywności. Osoba wypełniająca zaznacza nasilenie danego zachowania u ocenianego dziecka: 0 pkt – jeżeli zachowania nigdy nie występują, 1 pkt – gdy występują rzadko, 2 pkt – często i 3 pkt – zawsze. Wynikiem w tej skali jest łączna liczba punktów uzyskanych przez dziecko.

4.1.2. TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE

Wśród poniższych testów są zarówno takie, które są wystandaryzowane w populacji polskiej (ROCF, MFFT), jak i próby eksperymentalne stworzone według wspólnych dla pewnego rodzaju metody standardów. Ich porównania możliwe są jedynie na poziomie wyników surowych (próba w oparciu o Test Stroopa, Test Ciągłego Wykonania, Test Łączenia Punktów, Zadanie Fluencji Słownej).

Testy były wykonywane według określonej kolejności: Test Ciągłego Wykonania, próba w oparciu o Test Stroopa, Test Łączenia Punktów, Test Porównywania Znanych Kształtów, Zadanie Fluencji Słownej (fonologicznej, następnie kategoryjnej), Test Figury Złożonej Rey'a-Osterrietha. Natomiast Test Sortowania Kart Wisconsin był wykonywany jako pierwszy lub ostatni. Obliczenia uzyskanej punktacji oraz zastosowanego typu kategorii w teście ROCF, a także wskaźnika impulsywności w teście MFFT wykonano w Zakładzie Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii w Lublinie.

- 1) **Test Ciągłego Wykonania (*Continuous Performance Test, CPT*)** mierzy zdolność do utrzymywania skoncentrowanej uwagi przez dłuższy okres czasu (15 min). Zadaniem osoby badanej jest reagowanie na bodźce celowe oraz powstrzymanie się od odpowiedzi na pozostałe bodźce. Trudności w tym zakresie są objawami uszkodzeń płatów czołowych oraz ich połączeń z siatkowatym układem aktywowującym i prążkowiem. Wskaźnikami wykonania są: średni czas reakcji, liczba zarejestrowanych reakcji, liczba reakcji poprawnych, ogólna liczba błędów, a także liczba błędów typu pominięcia i typu nadreakcji. Ogólna liczba reakcji jest miarą różnicowania celu i pozostałych bodźców. W niniejszej pracy zastosowano komputerową wersję CPT, w której zadaniem osoby badanej jest naciśnięcie klawisza myszy, gdy na ekranie pojawi się X następujący po literze A.
- 2) **Metoda eksperymentalna opracowana na podstawie założeń testu interferencji Stroopa (*The Stroop Color-Word Interference Test*)**. Test ten użyteczny jest w ocenie selektywnej funkcji uwagi, natomiast według niektórych autorów uważany jest głównie za miarę hamowania reakcji (rozumianej jako hamowanie przedwczesnej reakcji oraz kontrolę interferencji). Badanie składa się z trzech zadań. W pierwszym należy nazywać kolory (mierzy pewien aspekt płynności leksykalnej), w drugim czytać nazwy kolorów napisanych czarnym drukiem (mierzy umiejętność czytania prostych wyrazów), a w trzecim (zasadnicze zadanie interferencji) nazywać kolory druku poszczególnych słów, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się ze znaczeniem napisanej nazwy koloru. Wytworzona zostaje specyficzna sytuacja prowokacji persewencji, jaką jest wyuczenie jednego kryterium reagowania i konieczność przestawienia się na inne, podczas gdy poprzednie jest nadal przypominane. Poprawne wykonanie testu (części trzeciej) wymaga zahamowania pojawiających się automatycznych reakcji (czytania) oraz włączenia reakcji intencjonalnej, zgodnej z celem zadania (nazywania barwy). Wskaźnikami w teście Stroopa są czasy wykonania poszczególnych zadań, liczby popełnionych w nich błędów oraz wskaźniki interferencji dla czasu i błędów (obliczane jako różnica pomiędzy czasem/liczbą błędów uzyskanymi w próbie 3 i 1) [63]. Wykonanie w zadaniu interferencji różnicuje dorosłych pacjentów ze stwierdzonymi uszkodzeniami płatów czołowych od tych z uszkodzeniami skroniowymi i potylicznymi.

- 3) **Test Sortowania Kart Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting, WCST*)** jest metodą pomocną w ocenie pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych. Zastosowano jedną z najbardziej popularnych wersji tego testu – wersję komputerową Heaton (1993). Badanemu na monitorze komputera prezentuje się 4 karty wzorcowe, na których znajduje się jeden czerwony trójkąt, dwie zielone gwiazdki, trzy żółte krzyże oraz cztery niebieskie kółka. Następnie u dołu ekranu pojawiają się karty (maksymalnie 128), które osoba badana musi rozłożyć według kryterium aktualnie wymaganego przez komputer (trzy możliwe kryteria: kolor, kształt lub liczba elementów). Komputer informuje badanego czy dobrze, czy też źle ułożył daną kartę. Zadanie to wymaga utrzymania w pamięci bezpośredniej informacji na temat obecnie przyjętego kryterium, możliwych wyborów oraz wykonania planu rozwiązania zadania. W przypadku poprawnego rozpoznania kryterium reakcji osobie badanej pozwala się na poprawne ułożenie kilku kart, po czym następuje zmiana zasady rozkładania kart, bez uprzedniej informacji o zmianie kryterium. Test kończy się po ułożeniu wszystkich 6 kategorii bądź po wykorzystaniu przez badanego wszystkich kart. W ocenie testu bierze się pod uwagę: procent błędów perseweracyjnych (*perseverative errors*), procent błędów nieperseweracyjnych (*nonperseverative errors*), procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną (*% conceptual level responses*), liczbę poprawnie ułożonych kategorii (CC, *correct completed categories*), liczbę kart potrzebnych do ułożenia I kategorii (*trials to complete 1st category*). Każdy z tych parametrów ocenia różne procesy składające się na sprawność pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych [63].
- 4) **Test Łączenia Punktów część A i B (*The Trail Making Test A and B, TMT*)** jest częścią baterii neuropsychologicznej Halsteda-Reitana. TMT jest miarą podzielności uwagi, przerzutności, zdolności przełączania się na nowe kryterium działania po wyuczeniu się jednej zasady reagowania, sprawności procesów hamowania zautomatyzowanych reakcji, koncentracji, pamięci operacyjnej oraz przeszukiwania wzrokowego. Test jest zadaniem wzrokowo-motorycznym i składa się z dwóch części. W części A zadaniem osoby badanej jest jak najszybsze połączenie w odpowiedniej kolejności linią ciągłą punktów oznaczonych liczbami od 1 do 25, natomiast w części B połączenie w odpowiedniej kolejności linią ciągłą naprzemiennie liczby z kolejnymi literami alfabetu. Część A jest miarą koncentracji uwagi, natomiast część B również, choć w większym stopniu angażuje skoncentrowaną uwagę oraz pamięć operacyjną [156]. Część B ocenia stan funkcji przypisywanych obszarom przedczołowym (zdolność wykonywania zmian poznawczych, przerzutność uwagi). Wskaźnikami wykonania testu są: czas wykonania części A i B, mierzony w sekundach, oraz liczba błędów.
- 5) **Test Porównywania Znanych Kształtów (*The Matching Familiar Figures Test, MFFT*)** jest metodą, w której zadaniem osoby badanej jest wybór, spośród sześciu podobnych figur, jednej identycznej ze wzorem. Miarami wykonania są: średni czas zastanawiania się nad pierwszą odpowiedzią, mierzony jako średnia arytmetyczna czasów uzyskanych przez dziecko do pierwszej odpowiedzi we wszystkich 12 zadaniach, oraz łączna liczba błędów popełnionych we wszystkich zadaniach. Na tej podstawie obliczany jest wskaźnik impulsywności [280]. Według autora testu, mierzy on wymiar impulsywności – refleksyjności, a efektywne wykonanie wymaga dokładnego przeanalizowania wszystkich danych przed podjęciem decyzji (ocena zdolności

dokładności spostrzegania, analizy i porównywania wzrokowego). Impulsywność rozumiana jest w tej metodzie jako odpowiedź szybka, ale niedokładna.

- 6) **Test Figury Złożonej Rey'a-Osterrietha (*The Rey Complex Figure, ROCF*)** to test typu papier-lówek, zaliczany do testów atematycznych. Można go stosować w celu badania poziomu strukturalizacji percepcyjnej, uwagi i kontroli wzrokowo-ruchowej, pojemności bezpośredniej pamięci wzrokowej oraz procesów planowania i organizacji czynności wzrokowo-ruchowych [55, 387, 412]. Materiał testowy stanowi abstrakcyjna figura geometryczna, trudna do zakodowania werbalnie [156]. W pierwszej części badania, zadaniem osoby badanej jest jej dokładne przekopowanie, a następnie, po upływie 30 min odtworzenie jej z pamięci (bez uprzedniego powiadomienia o tym osoby badanej). Wskaźnikami wykonania w teście, zarówno w przypadku kopii (K), jak i reprodukcji z pamięci (R) są: liczba i jakość odwzorowanych elementów, czego wskaźnikiem liczbowym jest liczba uzyskanych punktów, czas wykonania oraz typ rysunku, czego wskaźnikiem była ocena kategorii – ocena jakościowa w postaci charakterystyki zastosowanego przez osobę badaną sposobu organizacji wzrokowej figury, odzwierciedlanej w kolejności rysowania poszczególnych elementów (konstrukcja; szczegóły włączane do podstawy rysunku; ogólny obrys (kontur); zestawianie, układanie szczegółów obok siebie; pomieszanie elementów; redukcja do znanego schematu; bazgranie). Układ kolejności i zarazem wzrastająca punktacja wyraża obniżanie się poziomu wykonania od najbardziej racjonalnego, świadczącego o dużej dojrzałości funkcji percepcyjnych i wykonawczych do najbardziej prymitywnego sugerującego deficyty w badanym obszarze [64]. Punktację za rysunki przeprowadzono zgodnie z zasadami przyjętymi w podręczniku Strupczewskiej [412]. Podobnie ocena typu kategorii została wykonana według kryteriów testowych.
- 7) **Zadanie fluencji słownej** jest metodą badającą płynność językową fonologiczną i semantyczną. Zadaniem osoby badanej jest podawanie jak największej liczby słów zaczynających się na określoną literę (fluencja fonologiczna) lub z danej kategorii semantycznej (fluencja semantyczna) w ciągu 1 min. Uważa się, że obie miary są wrażliwe na deficyty funkcji ekspresyjnej języka oraz, odnosząc się do podłoża neurologicznego, wrażliwe na deficyty płatów czołowych. Słabsze wyniki fluencji słownej często obserwowane są w patologii czołowej, zwłaszcza przy uszkodzeniach okolicy położonej do przodu od obszaru Broca w lewej półkuli mózgu [256].

5. METODY

5.1. BADANE POLIMORFIZMY

Tabela 1. Informacje dotyczące badanych polimorfizmów

Lp.	Gen	SNP ID	Pozycja chromosomowa	Allele	Lokalizacja	Informacje dodatkowe	Piśmiennictwo
1	DRD2	rs1800497	chr11:112776038	G/A	ekson		[208]
2	DRD2	rs1799732	chr:11: 112851462:112851463	insC/delC	promotor	-141C ins/del	[259, 349]
3	DRD3	rs6280	chr3:115373505	T/C	ekson	Ser9Gly	[210, 263]
4	DRD4	rs1800955	chr11: 626784	C/T	promotor	-521C/T	[318]
5	DRD4 48VNTR		11p15.5	2–11 powtórzeń motywu 48pz	ekson		[236, 293]
6	DAT	rs27072	chr5:1447522	C/T	3' UTR		[261]
7	DAT	rs463379	chr5:1484164	C/G	intron		[159]
8	DAT VNTR		5p15.3	3–13 powtórzeń motywu 40pz	3' UTR		[34, 430]
9	COMT	rs4680	chr22:18331271	A/G	ekson	Val(108)158Met	[314]
10	SNAP25	rs363039	chr20:10168496	C/T	intron		[176]
11	SNAP25	rs363043	chr20:10174146	C/T	intron		[175]
12	SNAP25	rs363050	chr20:10182257	A/G	intron		[176]
13	5HTR2A	rs17288723	chr13:46355694	C/T	intron	T102C	[345, 438]
14	BDNF	rs6265	chr11:27636492	A/G	ekson	G196A=Val- 66Met	[310]

rs – nr polimorfizmów SNP w bazie NCBI (National Center for Biotechnology Information, 2005)

5.2. STARTERY DO PCR

Tabela 2. Sekwencje starterów użytych w badaniu

Lp.	Gen	SNP ID	Sekwencja starterów	
1	<i>DRD2</i>	rs1800497	F: R: PE:	ACGTTGGATGTGTGCAGCTCACTCCATCCT ACGTTGGATGCAACACAGCCATCCTCAAAG gGCTGGGCGCCTGCCT
2	<i>DRD2</i>	rs1799732	F: R: PE:	ACGTTGGATGCTCAAAAACAAGGGATGGCGG ACGTTGGATGAAAGGAGCTGTACCTCCTCG CCCTCCTACCCGTTT
3	<i>DRD3</i>	rs6280	F: R: PE:	ACGTTGGATGTCTGGGCTATGGCATCTCTG ACGTTGGATGCTGGCACCTGTGGAGTTCT ggTCTGAGCCAGCTGAGT
4	<i>DRD4</i>	rs1800955	F: R:	ATG AGC TAG GCG TCG GCG G GCA TCG ACG CCA GCG CCA TCC TAC C
5	<i>DRD4</i> 48VNTR		F: R:	GCG ACT ACG TGG TCT ACT CG AGG ACC CTC ATG GCC TTG
6	<i>DAT</i>	rs27072	F: R: PE:	ACGTTGGATGTGATCCCCGCTGAGAACAC ACGTTGGATGTTTCATGCTGTCTGTGTGAGG GGGCAGCCTCAGAGC
7	<i>DAT</i>	rs463379	F: R: PE:	ACGTTGGATGTCAGCCGTCATTTTGGAGAG ACGTTGGATGTGGCTGACGGGAAACTG TTTGC GCGATTCTCC
8	<i>DAT VNTR</i>		F: R:	TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG
9	<i>COMT</i>	rs4680	F: R: PE:	ACGTTGGATGTTTTCCAGGTCTGACAACGG ACGTTGGATGACCCAGCGGATGGTGGATT GCACACCTTGCTCTTCA
10	<i>SNAP25</i>	rs363039	F: R: PE:	ACGTTGGATGTAAGTAGAGGAGCAGAGGAG ACGTTGGATGCCTGTAGGTTCTTGCTGCTG CAGAGGAGGACAAGACAG
11	<i>SNAP25</i>	rs363043	F: R: PE:	ACGTTGGATGAGACCCCCAGTTTGAAATG ACGTTGGATGAGGAAGTTTCTGATTGGGAG ACTTACCCCAAATATAATTTGAT
12	<i>SNAP25</i>	rs363050	F: R: PE:	ACGTTGGATGTTTGGAGAAGTCCACCAGCAC ACGTTGGATGCCTGTTACTATGAGCACCTG tGGACCCTTGGCTGCCCGA
13	<i>5HTR2A</i>	rs17288723	F: R: PE:	ACGTTGGATGACGGCAATGTGAGAATAGTC ACGTTGGATGGCCAATGCCATGAGAAGAGA ATTTTCACCTTTTCTGAGATA
14	<i>BDNF</i>	rs6265	F: R: PE:	ACGTTGGATGGCTTGACATCATTGGCTGAC ACGTTGGATGTTTTCTTTCATTGGCCGAAC ccctCTGACACTTTCGAACAC

F – primer forward; R – primer reverse; PE – primer extension

5.3. GENOTYPOWANIE

Izolację DNA z krwi obwodowej i ze śliny, a także analizę polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* oraz polimorfizmu VNTR genu *DAT* i *DRD4* przeprowadzono w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu. Oznaczenia genetyczne pozostałych 11 polimorfizmów typu SNP wykonano w Katedrze Genomiki Uniwersytetu w Bonn.

Izolacja DNA z krwi obwodowej (metoda wysalania wg Millera i wsp. 1988) [294]

Genomowy DNA pacjentów z rozpoznaniem ADHD został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej.

1. 10 ml krwi z próbek z antykoagulantem (EDTA) przeniesiono do sterylnych próbek o pojemności 50 ml i dodano 30 ml buforu do lizy o temp. 4°C.
2. Wymieszano w próbówce krew z buforem do lizy i pozostawiono w lodzie na 30 minut, mieszając w 10-minutowych odstępach czasu.
3. Wirowano 18 minut w temperaturze 4°C, przy 2,5 tys. obrotów na minutę (RPM) (wirówka AHT 35 R).
4. Po wirowaniu supernatant delikatnie wylano, a do osadu ponownie dodano 10 ml buforu do lizy o temp. 4°C. Próby wstrząsano kilka sekund mikrowytrząsarką, tak by powstała zawiesina.
5. Próby ponownie wirowano w temperaturze 4°C, przy 2,5 tys. RPM, przez 10 minut.
6. Wirowanie z każdorazowym dodaniem świeżego buforu do lizy do osadu powtarzano 3–5-krotnie, aż do uzyskania jasnego osadu.
7. Do osadu dodano 5 ml buforu SE i wstrząsano kilka sekund mikrowytrząsarką, a następnie dodano 500 µl 10% SDS i 32 µl proteiny K (o stężeniu 10 mg/ml).
8. Delikatnie wymieszano zawartość próbek.
9. Próby umieszczono w ciepłarni w temp. 55°C na 18 godzin.
10. Po wyjęciu z ciepłarki do prób dodano po 1,5 ml 5 M NaCl i energicznie mieszano mikrowytrząsarką przez 15 s.
11. Próby wirowano w temp. 19°C, przez 15 minut przy 3,6 tys. RPM.
12. Do prób dodano 750 µl 5M NaCl i energicznie mieszano przez 15 s.
13. Próby wirowano w temp. pokojowej przez 10 min przy 3,6 tys. RPM.
14. Trzecie wirowanie przeprowadzono j.w., bez dodawania NaCl.
15. Supernatant przeniesiono do nowych próbek.
16. Wytrącano DNA dodając 1 objętość 100% izopropanolu i lekko mieszając.
17. Wytrącony DNA przenoszono do 1,5 ml próbek eppendorfa i przemywano dwukrotnie 1 ml 70% etanolu. Po każdym przemyciu wirowano próbki w temp. pokojowej przez 5min (pierwsze wirowanie) oraz przez 2 minuty (drugie wirowanie) przy 9 tys. RPM.
18. Delikatnie wylano etanol, pozostawiając wytrącony DNA na dnie próbki.
19. Odparowano pozostałości etanolu w ciepłarni-suszarni w temp. 37°C przez około 1 godzinę, a następnie osad DNA rozpuszczono w 500 µl sterylnej wody.

Izolacja DNA ze śliny

Genomowy DNA osób z grupy kontrolnej został wyizolowany ze śliny z zastosowaniem zestawu Oragene firmy Genotek. Izolację przeprowadzono w objętości całej próbki badanej (4 ml) według procedury zalecanej przez producenta:

1. Próbkę śliny inkubowano przez noc w 50°C w cieplarni.
2. Po 1 ml próbki śliny rozdzielono do czterech 1,5 ml probówek typu eppendorf i dodano do każdej z nich po 40 µl roztworu do oczyszczania dostarczonego przez producenta w zestawie.
3. Wymieszano delikatnie zawartość probówek i inkubowano w lodzie przez 10 min.
4. Próby wirowano przez 3 min przy 13 tys. RPM.
5. Po zwirowaniu delikatnie odpipetowano supernatant z czterech probówek do jednej 15 ml probówki. Osad odrzucono.
6. Do supernatantu dodano 4 ml 95% etanolu o temperaturze pokojowej i delikatnie wymieszano przez kilkukrotne odwrócenie probówki.
7. Pozostawiono roztwór na 10 min w temperaturze pokojowej celem wytrącenia DNA, a następnie zwirowano przez 10 min przy 3,5 tys. RPM w temperaturze pokojowej.
8. Supernatant delikatnie odrzucono, dokładnie usuwając etanol, a osad DNA rozpuszczono w 500 µl wody destylowanej, dokładnie wymieszano i pozostawiono przez noc w temperaturze 37°C.

Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR)

Łańcuchowa reakcja polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR) została opisana przez Saiki i wsp. w 1985 roku [366] i zmodyfikowana w 1986 przez Mullisa [305]. Metoda pozwala w czasie około dwóch godzin powielić miliony razy wybrany fragment DNA, znajdujący się pomiędzy parą starterów. Jest to reakcja szybka, wydajna i naśladowująca zachodzący w żywych komórkach naturalny proces replikacji. W reakcji amplifikacji wykorzystywane są różne termostabilne polimerazy DNA pochodzące z organizmów ekstremofilnych. Najpowszechniej używana jest termostabilna Taq polimeraza DNA – pochodząca z archebakterii *Thermus aquaticus*, żyjącej w gejzerach. Reakcja składa się z trzech etapów, powtarzanych cyklicznie 30–35 razy. Pierwszy etap – denaturacja – polega na termicznym stopieniu dwuniciowej struktury DNA poprzez inkubację mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 94–98°C. W drugim etapie (przyłączaniu starterów) – do zdenaturowanej matrycy (jednoniciowego DNA) hybrydują odcinki starterowe. Temperatura tego etapu mieści się zwykle w granicach od 50 do 70°C, zależy od długości i sekwencji starterów oraz od stopnia ich komplementarności z matrycą. W trzecim etapie – elongacji, tj. wydłużania starterów dochodzi do reakcji enzymatycznej, w której polimeraza dobudowuje do starterów nukleotydy komplementarnie do matrycy. Elongacja zachodzi zwykle w temperaturze 72°C, a powstałe w każdym cyklu produkty służą w kolejnych jako matryce. PCR jest podstawową metodą w biologii molekularnej i stanowi punkt wyjścia do wielu innych badań.

Analiza PCR – RFLP

Polimorfizm rs1800955 genu *DRD4* analizowano techniką PCR-RLFP. Amplifikacji poddano rejon promotora genu *DRD4*, wykorzystując procedurę i startery opisane przez Jönsson i wsp. [209].

Metoda badania polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragments length polymorphism*, RFLP) została opisana przez Grodzicker i wsp. w 1975 roku [181]. Polega ona na analizie wielkości fragmentów DNA powstających wskutek trawienia enzymami restrykcyjnymi z grupy endonukleaz. Enzymy przecinają DNA w ściśle

określonych miejscach, o charakterystycznej sekwencji nukleotydowej, rozpoznawanych przez nie z bardzo wysoką specyficnością. W zależności od liczby tzw. miejsc restrykcyjnych i odległości pomiędzy nimi uzyskujemy odpowiednią liczbę fragmentów DNA o określonej wielkości. Zastosowanie RFLP umożliwia analizę polimorfizmu badanego DNA, a pośrednio wykrycie mutacji, jeśli powoduje ona powstanie nowego miejsca restrykcyjnego lub utratę wcześniej istniejącego. Można w ten sposób również rozróżnić allele danego genu. Gdy badany jest produkt PCR, to analizę określamy jako PCR – RFLP. Rozmiar fragmentów DNA powstałych po „trawieniu” enzymem restrykcyjnym określa się na podstawie rozdziału elektroforetycznego w żelach agarozowych lub poliakryloamidowych w obecności markerów wielkości.

Analiza PCR – VNTR

Badany polimorfizm VNTR genu *DAT* analizowano metodą PCR-VNTR. Amplifikacji metodą PCR poddano 3'UTR rejonu genu przy użyciu starterów opisanych przez Vandenberg i wsp. [430]. Badany polimorfizm charakteryzuje się zmienną liczbą powtórzeń tandemowych (VNTR) w 3' – nieulegającym translacji (3'-UTR) rejonie genu. Pojedynczy motyw ma wielkość 40 par zasad i może występować w liczbie od 3 do 13. Wykorzystując tę samą metodę badano polimorfizm typu VNTR genu *DRD4*. Amplifikacji poddano rejon eksonu 3 genu *DRD4* przy użyciu starterów opisanych przez Milla i wsp. [293]. Pojedynczy motyw ma wielkość 48 par zasad, natomiast opisano allele od 2 do 11 powtórzeń tego motywu.

Polimorfizm zmiennej liczby tandemowych powtórzeń (*variable number of tandem repeats*, VNTR) polega na występowaniu w genomie sekwencji zawierających powtórzone motywy o wielkości od 9 do 100 par zasad [415]. Liczba takich powtórzeń może się wahać od kilku do kilkuset, co pozwala na wyróżnienie różnych alleli badanego genu. Technika PCR-VNTR polega na amplifikacji, metodą PCR, odcinka DNA zawierającego taki wielokrotnie powtórzony motyw. Rozdział uzyskanych produktów PCR w żelach agarozowych lub poliakryloamidowych w obecności markerów wielkości lub specyficznego markera (zawierającego allele o różnej ilości powtórzeń) pozwala na określenie genotypu.

Metoda iPLEX Gold

Oznaczenia genetyczne dla 11 polimorfizmów typu SNP wykonano metodą iPLEX Gold przy zastosowaniu systemu Sequenom. Wykorzystana metoda umożliwiła wykorzystanie systemów zrobotyzowanych i inspekcję jakości oznaczeń (kontrola pozytywna – 1,5%, negatywna – 1,5% oraz duplikaty prób – 1,5%). Analiza wykorzystywana w systemie Sequenom jest oparta o multipleksową reakcję PCR i spektrometrię mas [358].

Kolejne etapy obejmują:

- przeprowadzenie amplifikacji typu multiplex
- poddanie produktu PCR działaniu SAP (*shrimp alkaline phosphatase*) – fosfatazy alkalicznej z krewetek, która neutralizuje niewykorzystane dNTP (deoksynukleotydy), aby w następnym etapie nie zakłócały odczytu spektrometru masowego MALDI-TOF

- reakcję iPLEX Gold, w której dodawane są zmodyfikowane dNTP powodujące terminację elongacji po wbudowaniu nukleotydu w miejscu SNP. W tej reakcji wykorzystywane są specyficzne *primer extension*. W ten sposób powstają produkty różniące się długością nukleotydów, a więc i masą, która oznaczana jest w spektrometrze i jest podstawą do identyfikacji genotypu dla danego polimorfizmu typu SNP.

5.4. ANALIZA STATYSTYCZNA

Obliczenia statystyczne przeprowadzono w Zakładzie Informatyki i Statystyki UM w Poznaniu przy użyciu pakietu statystycznego Statistica v 8 oraz GraphPad Instant v 3.06.

Dla wszystkich zmiennych sprawdzono normalność rozkładu. Dla zmiennych, które nie miały rozkładu zgodnego z normalnym stosowano testy nieparametryczne: Kruskala-Wallisa (porównanie wielu prób niezależnych) oraz test Manna-Whitneya (porównanie dwóch grup niezależnych). Dla zmiennych zgodnych z rozkładem normalnym sprawdzono równość wariancji (test Levene'a). W przypadku równych wariancji wykonano analizę wariancji dla prób niepowiązanych. W przypadku wykrycia zależności w podgrupach, sprawdzano, które grupy różnią się między sobą testami wielokrotnych porównań. W przypadku nie wykrycia różnic zastosowano: test Fishera-Freemana-Haltona, test U dla frakcji, test χ^2 oraz test dokładny Fishera.

Do badania zależności między danymi klinicznymi w podtypach ADHD, płcią a genotypami oraz typami reprodukcji w figurze Reya zastosowano test Fishera-Freemana-Haltona.

Analizę częstości genotypów przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 Pearsona, a analizę częstości alleli z wykorzystaniem testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. W przypadku grup o liczebności mniejszej niż 20, zastosowano test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Freemana-Haltona.

Dla analiz statystycznych przyjęto, jako znaczący, poziom istotności (p) mniejszy od 0,05.

Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga analizowano przy użyciu programu „*Utility Programs For Analysis Of Genetic Linkage*” (Copyright © 1988 J. Ott). Wartość $p > 0,05$ oznacza zgodność z prawem Hardy'ego-Weinberga.

Analiza mocy badań asocjacyjnych została wykonana z wykorzystaniem kalkulatora mocy przygotowanego przez dr José Osorio'y Fortéa z Institut Pasteur Immunophysiologie et Parasitisme Intracellulaire. Kalkulator został przygotowany w oparciu o minimalną wykrywalną różnicę (*minimal detectable difference* – MDD) pomiędzy grupą P1 i P2, na podstawie częstości występowania alleli w grupie badanej i kontrolnej wyrażonej w procentach w odniesieniu do liczebności badanych grup.

6. WYNIKI

U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem ADHD analizowane były następujące czynniki kliniczne:

- a) płeć oraz wiek;
- b) dane kliniczne uzyskane na podstawie ustrukturyzowanego wywiadu;
- c) obciążenia okołoporodowe;
- d) dane uzyskane z ADHD Rating Scale-IV oraz kwestionariusza Connersa;
- e) funkcje poznawcze oceniane za pomocą wybranych testów neuropsychologicznych w całej grupie badanej, a także z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD, wiek oraz płeć.

U wszystkich osób z grupy kontrolnej analizowane były następujące czynniki kliniczne:

- a) płeć oraz wiek;
- b) dane uzyskane na podstawie kwestionariusza Connersa;
- c) funkcje poznawcze oceniane za pomocą wybranych testów neuropsychologicznych w całej grupie, a także z uwzględnieniem podziału na wiek i płeć.

6.1. RÓŻNICE W ROZKŁADACH ŚREDNICH WIEKU

Grupa badana i kontrolna

Średnie wieku pacjentów (10,88 lat; SD = 2,67) oraz osób z grupy kontrolnej (10,31 lat; SD = 2,28) istotnie nie różniły się pomiędzy sobą (test Manna-Whitneya, $p > 0,05$).

Grupa badana – podział na podtypy ADHD

Tabela 3. Różnice w rozkładach średnich wieku pacjentów z ADHD uwzględniając podział na podtypy.

Wiek	N (205)	Średnia	SD	p	p1 v 2	p1 v 3	p2 v 3
ADHD-IA	45	11,96	2,85	0,017*	0,170	0,021	1,000
ADHD-HI	13	10,10	2,85				
ADHD-C	147	10,61	2,51				

ADHD-IA – podtyp z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi, ADHD-HI – podtyp z przewagą nadruchliwości i impulsywności, ADHD-C – podtyp mieszany; Test Kruskala-Wallisa *; różnice między podgrupami: testy wielokrotnych porównań (dwustronnych)

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD stwierdzono istotne różnice w rozkładach wieku pomiędzy wyróżnionymi w ten sposób podgrupami ($p < 0,05$). Na podstawie wykonanych testów wielokrotnych porównań wykazano, że z wiekiem różnią się pacjenci z podtypem ADHD-IA oraz ADHD-C. Wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Grupa badana i kontrolna – podział ze względu na płeć

Grupa badana liczyła 187 chłopców (średnia wieku: 10,91; SD = 2,71) oraz 18 dziewczynek (średnia wieku: 10,94 lat; SD = 2,39). W skład grupy kontrolnej wchodziło 80 chłopców (średnia wieku: 10,60 lat, SD = 2,47) oraz 75 dziewczynek (średnia wieku: 10,00 lat, SD = 2,03). Nie wykryto różnic w średnich wieku pomiędzy chłopcami i dziewczynkami zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej (test Manna-Whitneya, $p > 0,05$). Nie wykazano również różnic w średnich wieku pomiędzy dziewczynkami z ADHD i zdrowymi dziewczynkami, a także chorymi i zdrowymi chłopcami (test Manna-Whitneya, $p > 0,05$)

Grupa badana – podział ze względu na podtypy oraz płeć

Tabela 4. Średnie wieku pacjentów z ADHD z uwzględnieniem podziału na podtypy i płeć

Wiek	Mężczyźni			Kobiety		
	N (187)	Średnia	SD	N (18)	Średnia	SD
ADHD-IA	39	12,13	2,94	6	10,83	2,04
ADHD-HI	12	9,83	2,48	1	17,00	–
ADHD-C	136	10,62	2,55	11	10,45	1,92

Nie wykonano analizy statystycznej porównującej średni wiek pacjentów z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD oraz płeć ze względu na małą licznosc podgrupy dziewczynek. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 4.

W przypadku analizy wykonania testów neuropsychologicznych dodatkowo grupę badaną i kontrolną podzielono na trzy przedziały wiekowe. Najmłodsza grupa wiekowa (7–9 lat) liczyła 67 osób z rozpoznaniem ADHD i 62 z grupy kontrolnej, grupa 10–12 lat odpowiednio 87 oraz 71 osób, natomiast najstarsza i najmniej liczna grupa (13–17 lat) odpowiednio 51 i 22 osoby.

6.2. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD W KIERUNKU ADHD

Na podstawie Ustrukturyzowanego wywiadu w kierunku ADHD dokonano podziału grupy badanej na poszczególne podtypy ADHD. Grupa pacjentów z podtypem ADHD-IA liczyła 45 osób, z ADHD-HI 13 osób, natomiast z podtypem ADHD-C 147 osób (łącznie 205 badanych). Średnie ilości objawów występujących u pacjentów z ADHD przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Ilość objawów koniecznych do rozpoznania poszczególnych podtypów ADHD wg klasyfikacji DSM-IV oraz średnie ilości objawów występujących u chorych na podstawie Ustrukturyzowanego wywiadu w kierunku ADHD

Podtypy	Ilość objawów zaburzeń koncentracji uwagi wg DSM-IV	Ilość objawów nadruchliwości/impulsywności wg DSM-IV	Średnia ilość objawów zaburzeń koncentracji uwagi w grupie badanej	Średnia ilość objawów nadruchliwości w grupie badanej	Średnia ilość objawów impulsywności w grupie badanej
ADHD-IA	6–9 punktów	0–5 punktów	7,36	1,27	2,02
ADHD-HI	0–5 punktów	6–9 punktów	4,00	3,75	3,42
ADHD-C	6–9 punktów	6–9 punktów	8,18	4,03	3,55

Średnie ilości objawów kryterialnych u chłopców i dziewcząt z ADHD

Tabela 6. Średnie ilości objawów zaburzeń koncentracji uwagi, nadruchliwości i impulsywności występujące u dziewcząt i chłopców z rozpoznaniem ADHD na podstawie Ustrukturyzowanego wywiadu w kierunku ADHD oraz różnice pomiędzy obiema grupami

Grupa badana Średnia ilość objawów	Chłopcy N (187)		Dziewczęta N (18)		p
	Średnia	SD	Średnia	SD	
zaburzeń koncentracji uwagi	7,79	1,50	7,64	1,17	0,354
nadruchliwości	3,39	1,49	3,18	1,59	0,581
impulsywności	3,20	1,05	3,18	0,95	0,763

Test: U Manna-Whitneya

Uwzględniając podział grupy badanej ze względu na płeć nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w ilości objawów zaburzeń koncentracji uwagi oraz nadruchliwości i impulsywności pomiędzy dziewczynkami i chłopcami z rozpoznaniem ADHD ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 6.

Średnie ilości objawów zaburzeń koncentracji uwagi – podtypy ADHD

Tabela 7. Średnie ilości objawów zaburzeń koncentracji uwagi występujące u dzieci z wyróżnionymi na podstawie Ustrukturyzowanego wywiadu podtypami ADHD

Podtypy	N (205)	Średnia liczba punktów	SD	p1v3
ADHD-IA	45	7,36	1,33	0,001
ADHD-HI	13	4,00	1,59	
ADHD-C	147	8,18	1,09	

Test: U Manna-Whitneya

Według klasyfikacji DSM-IV pacjenci z rozpoznaniem ADHD-HI powinni mieć mniej objawów zaburzeń koncentracji uwagi, dlatego porównywano między sobą tylko dwie pozostałe podgrupy. Pacjenci z podtypem ADHD-IA i ADHD-C istotnie różnili się pod względem ilości analizowanych objawów ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 7.

Dodatkowo po uwzględnieniu podziału ze względu na płeć wykazano, że ilością objawów zaburzeń koncentracji uwagi różnili się chłopcy z ADHD-IA i ADHD-C ($p = 0,001$). Średnia ilość objawów u chłopców z ADHD-C była wyższa. Nie stwierdzono takiej różnicy dla dziewcząt z odpowiednimi podtypami ADHD ($p > 0,05$).

Tabela 8. Ilość objawów zaburzeń koncentracji uwagi u pacjentów z ADHD-IA i ADHD-C

Podtypy	9		8		7		6	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ADHD-IA	13	28,9	8	17,8	12	26,7	12	26,7
ADHD-C	72	48,9	43	29,3	20	13,6	12	8,2

Na podstawie Ustrukturyzowanego wywiadu stwierdzono, że pacjenci z ADHD-C wykazywali bardziej nasilone problemy dotyczące uwagi niż dzieci z rozpoznaniem ADHD-IA. Niemal połowa pacjentów z ADHD-C wykazywała maksymalną liczbę objawów nieuwagi. Natomiast pacjenci z podtypem ADHD-IA częściej prezentowali 6 lub 7 objawów. Wyniki przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 9. Ilość objawów zaburzeń koncentracji uwagi w podgrupach pacjentów z ADHD-IA i ADHD-C z uwzględnieniem podziału na płeć

Podtypy	Chłopcy							
	9		8		7		6	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ADHD-IA	11	28,2	7	17,9	10	25,6	11	28,2
ADHD-C	69	50,7	37	27,2	19	14,0	11	8,1
	Dziewczęta							
	9		8		7		6	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ADHD-IA	1	16,7	1	16,7	2	33,3	2	33,3
ADHD-C	3	27,3	6	54,5	1	9,1	1	9,1

Stwierdzono również, że dziewczynki z podtypem ADHD-C najczęściej miały 8 objawów zaburzeń koncentracji uwagi, natomiast chłopcy maksymalną liczbę objawów. Wyniki przedstawiono w tabeli 9.

Średnie ilości objawów nadruchliwości i impulsywności – podtypy ADHD

Według klasyfikacji DSM-IV w celu rozpoznania ADHD-IA pacjenci powinni mieć mniej objawów nadruchliwości i impulsywności, dlatego porównywano między sobą tylko dwie pozostałe podgrupy. Pacjenci z podtypem ADHD-HI i ADHD-C nie różnili się pod względem ilości badanych objawów ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 10 i 11.

Tabela 10. Średnie ilości objawów nadruchości występujące u dzieci z wyróżnionymi na podstawie Ustrukturyzowanego wywiadu podtypami ADHD

Podtypy	N (205)	Średnia liczba punktów	SD	p2v3
ADHD-IA	45	1,27	0,87	0,175
ADHD-HI	13	3,75	0,75	
ADHD-C	147	4,03	0,99	

Test: U Manna-Whitneya

Tabela 11. Średnie ilości objawów impulsywności występujące u dzieci z wyróżnionymi na podstawie Ustrukturyzowanego wywiadu podtypami ADHD

Podtypy	N (205)	Średnia liczba punktów	SD	p2v3
ADHD-IA	45	2,02	1,23	0,538
ADHD-HI	13	3,42	0,79	
ADHD-C	147	3,55	0,66	

Test: U Manna-Whitneya

Po uwzględnieniu podziału na płeć analizę wykonywano tylko w grupie chłopców, ze względu na małą liczebność grupy dziewcząt z ADHD (1 dziewczynka z podtypem ADHD-HI). Wśród chłopców, podobnie jak w całej grupie badanej, nie stwierdzono różnic w ilości objawów nadruchości i impulsywności między badanymi z rozpoznaniem podtypu ADHD-HI i ADHD-C ($p > 0,05$).

6.3. SKALA NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI (ADHD RATING SCALE-IV) – WERSJA DLA RODZICÓW

Tabela 12. Średnie sumy punktów uzyskanych przez pacjentów w Skali Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi oraz różnice pomiędzy podtypami ADHD

	N (181)	Średnia	SD	p	p1v 2	p1v 3	p2 v3
ADHD-IA	42	27,31	7,80	< 0,0001*	1,000	< 0,0001	0,011
ADHD-HI	12	28,42	10,10				
ADHD-C	127	37,61	10,60				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podtypami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Skalę wypełnili rodzice łącznie 181 pacjentów z ADHD. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w ogólnej punktacji pomiędzy pacjentami z różnymi podtypami ADHD ($p < 0,05$). Największe nasilenie objawów mieli pacjenci z podtypem ADHD-C w porównaniu z pacjentami z podtypem ADHD-IA oraz ADHD-HI. Wyniki przedstawiono w tabeli 12.

6.4. KWESTIONARIUSZ CONNERSA – DLA RODZICÓW I NAUCZYCIELI

Kwestionariusz Connersa wypełnili rodzice łącznie 120 dzieci z grupy kontrolnej i 188 pacjentów z grupy badanej oraz wychowawcy 133 dzieci zdrowych i 20 chorych. Ze względu na małą liczbę danych uzyskanych od nauczycieli pacjentów z ADHD porównano tylko całą grupę badaną z grupą kontrolną, nie dokonywano obliczeń w podgrupach z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD.

Kwestionariusz Connersa wypełniany przez rodziców.

Tabela 13. Różnice w średnich wynikach uzyskanych przez pacjentów oraz osoby z grupy kontrolnej w Kwestionariuszu Connersa wypełnianym przez rodziców (15 punktów – sugerowany w literaturze punkt odcięcia, 17 punktów – dwa odchylenia standardowe powyżej średniej w grupie kontrolnej)

Conners rodzice	N	Średnia	SD	Minimum	Maksimum	Wynik > 15	Wynik > 17	p
ADHD	188	18,16	5,38	0	30	149	116	< 0,0001
kontrola	120	7,00	4,96	0	19	7	2	

Test: U Manna-Whitneya

Tabela 14. Średnie wyniki uzyskane przez pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD w porównaniu z wynikami osiąganymi przez osoby z grupy kontrolnej w Kwestionariuszu Connersa wypełnianym przez rodziców

Conners rodzice	N	Średnia	SD	Minimum	Maksimum	Wynik > 15	Wynik > 17	p podtyp ADHD/ kontrola
ADHD-IA	42	15,67	4,81	0	24	22	16	< 0,0001
ADHD-HI	13	15,38	5,89	3	23	9	6	< 0,0001
ADHD-C	133	19,22	5,18	0	30	105	94	< 0,0001
kontrola	120	7,00	4,96	0	19	7	2	

Test: U Manna-Whitneya

Średnia liczba punktów uzyskanych w Kwestionariuszu Connersa wypełnionym przez rodziców istotnie różniła się pomiędzy grupą badaną (również przy uwzględnieniu podziału na podtypy ADHD) i kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 13 i 14.

Uwzględniając podział grupy badanej ze względu na podtypy ADHD stwierdzono, że pacjenci z podtypem ADHD-C w ocenie rodziców stwarzali istotnie większe problemy w porównaniu z pacjentami z ADHD-IA ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Różnice w średnich wynikach uzyskanych przez pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD w Kwestionariuszu Connersa wypełnianym przez rodziców

Conners rodzice	N (188)	Średnia	SD	Minimum	Maksimum	p	p1 v 2	p1 v 3	p2 v 3
ADHD-IA	42	15,67	4,81	0	24	0,001*	1,000	0,001	0,143
ADHD-HI	13	15,38	5,89	3	23				
ADHD-C	133	19,22	5,18	0	30				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podtypami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Kwestionariusz Connersa wypełniany przez nauczycieli.

Tabela 16. Średnie sumy punktów uzyskane przez pacjentów z ADHD oraz osoby z grupy kontrolnej w Kwestionariuszu Connersa wypełnianym przez nauczycieli

Conners nauczyciele	N	Średnia	SD	Min.	Maks.	Wynik > 15	Wynik > 16	p
ADHD	20	18,65	7,63	0	30	14	11	< 0,0001
kontrola	133	5,74	5,24	0	28	8	7	

Test: U Manna-Whitneya

Przyjmując zalecane dwa SD powyżej średniej sumy punktów w grupie kontrolnej uzyskano punkt odcięcia powyżej 16. Wykazano znaczną różnicę w średniej liczbie punktów uzyskanych w badanym kwestionariuszu przez pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 16.

Tabela 17. Różnice średnich sum punktów uzyskanych przez pacjentów z ADHD w Kwestionariuszu Connersa wypełnianym przez rodziców i nauczycieli

ADHD	N	Średnia	SD	Minimum	Maksimum	p
Conners nauczyciele	20	18,65	7,63	0	30	0,652
Conners rodzice	188	18,16	5,38	0	30	

Test: U Manna-Whitneya

Tabela 18. Średnie wyniki uzyskane przez osoby z grupy kontrolnej w Kwestionariuszu Connersa wypełnianym przez rodziców i nauczycieli

Kontrola	N	Średnia	SD	Minimum	Maksimum	p
Conners nauczyciele	133	5,74	5,24	0	28	0,037
Conners rodzice	120	7,00	4,96	0	19	

Test: U Manna-Whitneya

Oceny nauczycieli i rodziców dotyczące osób zdrowych istotnie różniły się między sobą ($p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast takich różnic w ocenie grupy badanej ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 17 i 18.

6.5. WYWIAD CIĄŻOWY, OKOŁOPORODOWY, WCZESNY ROZWÓJ DZIECKA

Wywiad ciążyowy, okołoporodowy i dotyczący wczesnego rozwoju dziecka wypełnili rodzice łącznie 195 pacjentów. Zmienne wywiadu analizowano w podgrupach pacjentów podzielonych ze względu na poszczególne podtypy ADHD. Rodzice osób zdrowych nie wypełniali powyższego kwestionariusza. Informacje dotyczące wczesnego rozwoju dziecka analizowano wspólnie z danymi uzyskanymi na podstawie ustrukturyzowanego wywiadu.

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy pacjentami z poszczególnymi podtypami ADHD wykazano jedynie w występowaniu problemów w okresie noworodkowym i niemowlęcym, a także w terminie ukończenia ciąży (test Fishera-Freemana-Haltona, $p < 0,05$). W przypadku pozostałych zmiennych kwestionariusza nie stwierdzono znacznych różnic ($p > 0,05$). Szczegółowe dane uzyskane na podstawie przygotowanego wywiadu opisano poniżej.

6.5.1. CIĄŻA

82 (40,0%) kobiety zgłaszały pojawiające się w czasie ciąży nudności i wymioty, 18 (8,8%) nadciśnienie tętnicze, u 14 (6,8%) występowała niezgodność serologiczna, u 26 (12,7%) pojawiało się w czasie ciąży krwawienie lub plamienie, u 17 (8,3%) rozpoznano poronienie zagrażające, a u 3 (1,5%) wystąpiło w czasie ciąży przedwczesne pęknięcie błon płodowych. Tylko w 2 (1,0%) przypadkach dzieci pochodziły z ciąży bliźniaczych. Położenie u 5 (2,4%) dzieci było miednicowe, a u 3 (1,5%) poprzeczne. U 14 (6,8%) kobiet w czasie ciąży stwierdzano nieprawidłową ilość płynu owodniowego. 26 (12,7%) kobiet przed rozpoczęciem ciąży chorowało na przewlekłe choroby.

Tabela 19. Choroby występujące w ciąży u matek pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD oraz trymestr, w którym występowały

	Choroby w ciąży (N = 205)			
	ADHD-IA (N = 45)	ADHD-HI (N = 13)	ADHD-C (N = 147)	razem
1 – tak	15 (33,3)	4 (30,8)	42 (28,5)	61
2 – nie	23 (51,1)	8 (61,5)	83 (56,5)	114
3 – nie wiem	5 (11,1)	0 (0,0)	7 (4,8)	12
Braki	2 (4,4)	1 (7,7)	15 (10,2)	18
	Trymestr (N = 55)			
	ADHD-IA (N = 13)	ADHD-HI (N = 3)	ADHD-C (N = 39)	razem
I/II	6 (40,0)	3 (75,0)	22 (52,4)	31
III	2 (13,3)	0 (0,0)	5 (11,9)	7
cała ciąża	5 (33,3)	0 (0,0)	12 (28,6)	17
Braki	2 (13,3)	1 (25,0)	3 (7,1)	6

% – wartości w nawiasach

61 (29,7%) kobiet podawało, że w czasie ciąży chorowały, głównie były to stany zapalne górnych dróg oddechowych, z czego 31 (50,8%) w I i II trymestrze ciąży, 7 (11,5%) w III trymestrze, a 17 (27,9%) przez całą ciążę. Liczności przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 20. Problemy emocjonalne w czasie ciąży u matek pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD oraz trymestr, w którym występowały

	Problemy emocjonalne w czasie ciąży (N = 205)			
	ADHD-IA (N = 45)	ADHD-HI (N = 13)	ADHD-C (N = 147)	razem
1 – tak	19 (42,2)	5 (38,5)	67 (45,6)	91
2 – nie	15 (33,3)	6 (46,1)	56 (38,1)	77
3 – nie wiem	9 (20,0)	1 (7,7)	8 (5,4)	18
Braki	2 (4,4)	1 (7,7)	16 (10,9)	19
	Trymestr (N = 89)			
	ADHD-IA (N = 18)	ADHD-HI (N = 5)	ADHD-C (N = 66)	razem
I/II	5 (26,3)	2 (40,0)	25 (37,3)	32
III	2 (10,5)	0 (0,0)	4 (6,0)	6
cała ciąża	11 (57,9)	3 (60,0)	37 (55,2)	51
Braki	1 (5,3)	0 (0,0)	1 (1,5)	2

% – wartości w nawiasach

W czasie ciąży 91 (44,4%) kobiet miało różne problemy emocjonalne (m.in. stres związany ze zdawaniem egzaminów, zmianą miejsca zamieszkania, trudnościami w relacji z najbliższymi członkami rodziny, przemocą psychiczną lub fizyczną w czasie ciąży), z czego 32 (35,2%) w I i II trymestrze, 6 (6,6%) w III, a 51 (56,0%) przez całą ciążę. Liczności przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 21. Leki stosowane w czasie ciąży przez matki pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD oraz trymestr, w którym występowały

	Leki w czasie ciąży (N = 205)			
	ADHD-IA (N = 45)	ADHD-HI (N = 13)	ADHD-C (N = 147)	razem
1 – tak	16 (35,6)	6 (46,1)	51 (34,7)	73
2 – nie	20 (44,4)	6 (46,1)	68 (46,3)	94
3 – nie wiem	7 (15,6)	0 (0,0)	13 (8,8)	20
Braki	2 (4,4)	1 (7,7)	15 (10,2)	18
	Trymestr (N = 68)			
	ADHD-IA (N = 15)	ADHD-HI (N = 5)	ADHD-C (N = 48)	razem
I/II	6 (37,5)	2 (33,3)	17 (33,3)	25
III	1 (6,3)	0 (0,0)	9 (17,6)	10
cała ciąża	8 (50,0)	3 (50,0)	22 (43,1)	33
Braki	1 (6,2)	1 (16,7)	3 (5,9)	5

% – wartości w nawiasach

73 (35,6%) kobiety zażywały w czasie ciąży różne leki (z analizy wyłączono witaminy), w tym 25 (34,2%) w I i II trymestrze ciąży, 10 (13,7%) w II, a 33 (45,2%) przez całą ciążę. Liczności przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 22. Używanie papierosów w czasie ciąży przez matki pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD

	Papierosy w czasie ciąży (N = 205)			
	ADHD-IA (N = 45)	ADHD-HI (N = 13)	ADHD-C (N = 147)	razem
1 – tak	9 (20,0)	2 (15,4)	36 (24,5)	47
2 – nie	29 (64,4)	10 (76,9)	89 (60,5)	128
3 – nie wiem	5 (11,1)	0 (0,0)	7 (4,8)	12
Braki	2 (4,4)	1 (7,7)	15 (10,2)	18
	Trymestr (N = 47)			
	ADHD-IA (N = 9)	ADHD-HI (N = 2)	ADHD-C (N = 36)	razem
I/II	2 (22,2)	0 (0,0)	10 (27,8)	12
III	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,8)	1
cała ciąża	7 (77,8)	2 (100,0)	25 (69,4)	34
Braki	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0

% – wartości w nawiasach

W czasie ciąży 47 (22,9%) kobiet paliło papierosy, w tym 12 (25,5%) w I i II trymestrze ciąży, 1 (2,1%) w III, 34 (72,3%) przez całą ciążę. Liczności przedstawiono w tabeli 22.

W czasie ciąży 7 (3,4%) matek dzieci z podtypem ADHD-C podawało, że piły alkohol, w tym 3 (42,9%) kobiety w I i II trymestrze, a 4 (57,1%) przez całą ciążę. Narkotyki w czasie ciąży zażywały 2 (1,0%) matki pacjentów z podtypem ADHD-C, obie w I i II trymestrze ciąży.

6.5.2. PORÓD

Tabela 23. Termin porodu ciąż matek pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD

	Termin porodu (N = 205)			
	ADHD-IA (N = 45)	ADHD-HI (N = 13)	ADHD-C (N = 147)	razem
1 – o czasie	28 (62,2)	9 (69,2)	87 (59,2)	124
2 – przedwcześnie	12 (26,7)	0 (0,0)	18 (12,2)	30
3 – po terminie	2 (4,4)	3 (23,1)	25 (17,0)	30
Braki	3 (6,7)	1 (7,7)	17 (11,6)	21

% – wartości w nawiasach

124 (60,5%) pacjentów urodziło się o czasie, 30 (14,6%) przedwcześnie, a 30 (14,6%) po terminie. Stwierdzono istotnie statystyczną różnicę w terminie porodu pomiędzy pacjentami z poszczególnymi podtypami ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,018$). Liczności przedstawiono w tabeli 23.

U 123 (60,0%) kobiet rozwiązanie ciąży nastąpiło siłami natury, u 53 (25,8%) ciążę ukończono cięciem cesarskim, a u 8 (3,9%) stosowano kleszcze lub wyciągacz próżniowy. W 31 (15,1%) przypadkach stosowano leki do indukcji porodu, a 65 (31,7%) kobiet

otrzymywało leki redukujące ból podczas porodu. W 16 (7,8%) przypadkach w czasie porodu stwierdzano zmiany w płynie owodniowym (m.in. zielony płyn owodniowy), w 15 (7,3%) wystąpiły problemy z łożyskiem, a w 13 (6,3%) krwawienie podczas porodu. Nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic dla wymienionych wskaźników po podziale grupy badanej ze względu na podtypy ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

Tabela 24. Wiek matek oraz ojców w chwili urodzenia dziecka

	Wiek matki w chwili urodzenia dziecka	Wiek ojca w chwili urodzenia dziecka
	N = 205	N = 205
1 – < 25	65 (31,7)	44 (21,5)
2 – 25–35	101 (49,3)	110 (53,6)
3 – > 35 lat	16 (7,8)	27 (13,2)
braki	23 (11,2)	24 (11,7)

% – wartości w nawiasach

W chwili urodzenia dziecka wiek prawie połowy matek oraz większości ojców (odpowiednio 49,3% oraz 53,6%) mieścił się w przedziale od 25 do 35 lat. Liczności przedstawiono w tabeli 24. Nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic po podziale grupy badanej na podtypy ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

6.5.3. OKRES NOWORODKOWY I NIEMOWLĘCY

Masa urodzeniowa 154 (75,1%) dzieci mieściła się w granicach 2501–4000g, 20 (9,8%) urodziło się z niską masą urodzeniową (< 2500g), natomiast 12 (5,8%) z masą urodzeniową powyżej 4000 g. O pozostałych 19 (9,3%) pacjentach nie uzyskano informacji.

12 (5,8%) dzieci urodziło się z punktacją w skali Apgar od 1 do 4, 22 (10,7%) z punktacją od 5 do 7, natomiast 146 (71,2%) dzieci od 8 do 10. Nie uzyskano informacji o pozostałych 25 (12,2%) pacjentach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących masy ciała oraz punktacji w skali Apgar w poszczególnych podgrupach ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

U 109 (53,2%) noworodków stwierdzano żółtaczkę fizjologiczną. 45 (21,9%) pacjentów po urodzeniu przebywało w inkubatorze, w tym 13 (28,9%) z powodu wcześniactwa, 15 (33,3%) ze względu na zaburzenia oddychania pojawiające się u donoszonego noworodka, 17 (37,8%) z innych powodów. Z wywiadów ciążyowych wynika, że 20 (9,7%) dzieci z ADHD po urodzeniu z różnych powodów otrzymywało tlen. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poszczególnych podgrupach ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

Tabela 25. Problemy w okresie noworodkowym i niemowlęcym u pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD

	Problemy w okresie noworodkowym/nimowlęcym (N = 205)			
	ADHD-IA (N = 45)	ADHD-HI (N = 13)	ADHD-C (N = 147)	razem
1 – tak	17 (37,8)	1 (7,7)	57 (38,8)	75
2 – nie	20 (44,4)	11 (84,6)	68 (46,2)	99
3 – nie wiem	6 (13,3)	0 (0,0)	7 (4,8)	13
braki	2 (4,4)	1 (7,7)	15 (10,2)	18

% – wartości w nawiasach

W okresie noworodkowym i niemowlęcym 75 (36,6%) dzieci miało różne problemy (m.in. płaczliwość, problemy ze snem lub karmieniem, nadpobudliwość, były zbyt wiotkie, bez energii, ich wzrost był powolny). Pomiedzy osobami z poszczególnymi podtypami ADHD występowały istotnie statystycznie różnice (test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,025$). Liczności przedstawiono w tabeli 25.

W przypadku 38 (18,5%) pacjentów rodzice zgłaszali występowanie różnych wad u dziecka (m.in. wada serca, przepukliny).

6.6. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD

Ustrukturyzowany wywiad został przeprowadzony w grupie badanej. Rodzice osób z grupy kontrolnej udzielali tylko informacji dotyczących obecności zaburzeń psychicznych, chorób somatycznych i stosowanego leczenia u dzieci włączanych do grupy kontrolnej, a także zaburzeń psychicznych wśród krewnych I stopnia (rodzice i rodzeństwo).

Analizowano różnice w występowaniu poszczególnych zmiennych ustrukturyzowanego wywiadu pomiędzy pacjentami z różnymi podtypami ADHD:

- sen, rozwój psychoruchowy i rozwój mowy, nawyki czystości
- choroby przebyte przez pacjentów oraz zaburzenia towarzyszące
- leczenie farmakologiczne z powodu ADHD
- nauka w szkole, oceny oraz uwagi
- zamieszkanie, skład rodziny, warunki materialne
- rodzeństwo, choroby psychiczne stwierdzone u rodzeństwa
- matka: wiek, wykształcenie, przebyte choroby, zaburzenia psychiczne występujące w rodzinie
- ojciec: wiek, wykształcenie ojca, przebyte choroby, zaburzenia psychiczne występujące w rodzinie.

Istotnie statystycznie różnice pomiędzy wydzielonymi podgrupami stwierdzono dla zmiennych: wiek matki oraz ojca (test Kruskala-Wallisa, $p < 0,05$), uwagi otrzymywane przez pacjentów w szkole, palenie papierosów przez ojców oraz palenie papierosów w rodzinie matki (test Fishera-Freemana-Haltona, $p < 0,05$). Dla pozostałych zmiennych nie stwierdzono znaczących różnic (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$). Szczegółowe dane uzyskane na podstawie wywiadu opisano poniżej.

6.6.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

Tabela 26. Rodzina, zamieszkanie oraz warunki materialne pacjenta

Rodzina	N	(%)
– pełna	118	(57,6)
– niepełna, rozbita lub zrekonstruowana	69	(33,7)
– rodzina zastępcza lub placówka opiekuńcza	7	(3,4)
– brak danych	11	(5,4)
Zamieszkanie		
– wieś	30	(14,6)
– miasto do 100 tysięcy mieszkańców	45	(21,9)
– duże miasto (> 100 tysięcy mieszkańców)	119	(58,1)
– brak danych	11	(5,4)
Warunki materialne		
– bardzo złe lub złe	8	(3,9)
– średnie	73	(35,6)
– dobre lub bardzo dobre	109	(53,2)
– brak danych	15	(7,3)

% – wartości w nawiasach

Z przeprowadzonego u pacjentów wywiadu uzyskano informacje dotyczące rodziny pacjentów, zamieszkania oraz warunków materialnych. Liczności przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 27. Rozwój ruchowy, mowy, kontrolowanie potrzeb fizjologicznych oraz sen pacjentów

	sen	rozwój ruchowy	rozwój mowy	nawyki czystości
	N = 205	N = 205	N = 205	N = 205
prawidłowy	135 (65,9)	186 (90,7)	153 (74,6)	171 (83,4)
nieprawidłowy	48 (23,4)	8 (3,9)	41 (20,0)	22 (10,7)
brak danych	22 (10,7)	11 (5,4)	11 (5,4)	12 (5,8)

% – wartości w nawiasach

U 8 (3,9%) dzieci z ADHD stwierdzano nieprawidłowy rozwój ruchowy, u 41 (20,0%) zaburzony rozwój mowy (opóźniony rozwój lub zaburzenia artykulacji), u 22 (10,7%) opóźnienie kontrolowania potrzeb fizjologicznych, a u 48 (23,4%) zaburzenia snu. Liczności przedstawiono w tabeli 27.

W grupie badanej nie stwierdzano występowania poważnych chorób somatycznych. Najczęściej stwierdzano: u 47 pacjentów (22,9%) przebyte stany zapalne górnych dróg oddechowych, u 14 (6,8%) urazy głowy, w tym u 3 (1,5%) z objawami wstrząśnienia mózgu, u 5 (2,4%) drgawki gorączkowe oraz u 19 (9,3%) inne (m.in. alergie). W chwili badania żaden z pacjentów nie otrzymywał leków wpływających na wykonanie testów neuropsychologicznych.

Tabela 28. Zaburzenia towarzyszące występujące w całej grupie badanej oraz po uwzględnieniu podziału na podtypy ADHD

Zaburzenia towarzyszące	ADHD N = 453	ADHD-IA N = 100	ADHD-HI N = 28	ADHD-C N = 325
brak współistniejących zaburzeń	21(4,6)	4 (4,0)	0 (0,0)	17 (5,2)
nie wiem	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
zaburzenia rozwoju umiejętności arytmetycznych (dyskalkulia)	10 (2,2)	4 (4,0)	1 (3,6)	5 (1,5)
zaburzenia rozwoju umiejętności pisania (dysgrafia)	49 (10,8)	16 (16,0)	0 (0,0)	33 (10,2)
zaburzenia rozwoju umiejętności czytania (dysleksja)	61 (13,5)	16 (16,0)	3 (10,7)	42 (12,9)
zaburzenia mieszane	17 (3,8)	3 (3,0)	2 (7,1)	12 (3,7)
inne zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych	1 (0,2)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
zaburzenia rozwoju artykulacji	42 (9,3)	8 (8,0)	5 (17,8)	29 (8,9)
jąkanie	10 (2,2)	3 (3,0)	1 (3,6)	6 (1,8)
zaburzenia rozwoju ekspresji mowy	8 (1,8)	1 (1,0)	1 (3,6)	6 (1,8)
zaburzenia rozwoju rozumienia mowy	4 (0,9)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
tiki ruchowe lub głosowe – występowały w przeszłości	15 (3,3)	3 (3,0)	0 (0,0)	12 (3,7)
tiki ruchowe lub głosowe – występują obecnie	10 (2,2)	2 (2,0)	0 (0,0)	8 (2,5)
tiki przewlekłe	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
zespół Gilles de la Tourette	1 (0,2)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
moczenie mimowolne występowało w przeszłości	36 (7,9)	8 (8,0)	1 (3,6)	27 (8,3)
moczenie mimowolne – występuje obecnie	20 (4,4)	2 (2,0)	0 (0,0)	18 (5,5)
mimowolne zanieczyszczanie się kałem występowało w przeszłości	12 (2,6)	1 (1,0)	0 (0,0)	11 (3,4)
mimowolne zanieczyszczanie się kałem występuje obecnie	5 (1,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (1,2)
zaburzenia opozycyjno-buntownicze	81 (17,9)	15 (15,0)	7 (25,0)	59 (18,2)
zaburzenia zachowania	20 (4,4)	1 (1,0)	4 (14,3)	15 (4,6)
zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
zaburzenia depresyjne	6 (1,3)	1 (1,0)	2 (7,1)	3 (0,9)
zaburzenia lękowe	20 (4,4)	7 (7,0)	1 (3,6)	12 (3,7)

% – wartości w nawiasach

U 182 (88,8%) pacjentów stwierdzano zaburzenia towarzyszące, u 21 (10,2%) nie rozpoznano dodatkowych zaburzeń, w 2 (1,0%) przypadkach nie uzyskano informacji. Znaczna część pacjentów miała więcej niż jedno współwystępujące zaburzenie (stąd liczności w tabeli 28), w tym 50 badanych (24,4%) miało więcej niż trzy takie zaburzenia (9 z podtypem ADHD-IA, 1 z podtypem ADHD-HI, 40 z podtypem ADHD-C). Liczności poszczególnych zaburzeń towarzyszących przedstawiono w tabeli 28.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych zaburzeń towarzyszących pomiędzy poszczególnymi podgrupami ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

Tabela 29. Używanie papierosów, alkoholu, narkotyków oraz konflikty z prawem w całej grupie badanej i z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD

	Cała grupa ADHD N = 205	ADHD-IA N = 45	ADHD-HI N = 13	ADHD-C N = 147
Papierosy	17 (8,3)	3 (6,7)	1 (7,7)	13 (8,8)
Alkohol	11 (5,4)	1 (2,2)	1 (7,7)	9 (6,1)
Narkotyki	4 (1,9)	1 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,0)
Konflikt z prawem	16 (7,8)	1 (2,2)	1 (7,7)	14 (9,5)

% – wartości w nawiasach

Z wywiadu wynika, że 11 (5,4%) pacjentów z ADHD używało alkohol, 4 (1,9%) narkotyki, 17 (8,3%) pacjentów paliło papierosy, natomiast 16 (7,8%) miało konflikt z prawem. Liczności przedstawiono w tabeli 29. Nie uzyskano informacji o 18 (8,8%) pacjentach. Nie wykazano w tym zakresie istotnych różnic pomiędzy pacjentami w poszczególnych podtypach ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

W grupie badanej 58 (28,3%) pacjentów nie było leczonych farmakologicznie z powodu ADHD, 11 (5,4%) otrzymywało leki przeciwdepresyjne, 9 (4,4%) leki przeciwpsychotyczne, 5 (2,4%) leki normotymiczne, 8 (3,9%) leki psychostymulujące, 12 (5,9%) inne leki, natomiast 57 (27,8%) pacjentów otrzymywało więcej niż jeden lek. W 45 (21,9%) przypadkach nie uzyskano informacji.

Tabela 30. Informacje dotyczące wyników w nauce uzyskiwanych przez pacjentów

	N	(%)
Nauka		
– uczą się dobrze	46	(22,4)
– uczą się średnio	57	(27,8)
– mieli kłopoty w szkole, lecz nie powtarzali klasy	59	(28,8)
– mieli kłopoty w szkole, powtarzali klasę	19	(9,3)
– brak danych	24	(11,7)
Oceny w szkole		
– przedział 4–6	44	(27,5)
– przedział 3–5	26	(16,2)
– przedział 2–4	44	(27,5)
– przedział 1–3	46	(28,8)

Rodzice oraz sami pacjenci odpowiadali także na pytania dotyczące nauki w szkole oraz uzyskiwanych ocen (nie dotyczyło to badanych uczęszczających do klas od 1 do 3 szkoły podstawowej). Liczności przedstawiono w tabeli 30. Pacjenci z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD nie różnili się między sobą w tym zakresie (test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

Tabela 31. Uwagi przynieszone ze szkoły przez pacjentów podzielonych według podtypów ADHD

uwagi przynieszone ze szkoły lub bardzo wyraźne skargi nauczycieli (N = 181)						
	ADHD-IA (N = 43)		ADHD-HI (N = 13)		ADHD-C (N = 125)	
wcale	9	(20,0)	0	(0,0)	9	(6,1)
bardzo rzadko	11	(24,4)	2	(15,4)	11	(7,5)
1 raz w miesiącu	5	(11,1)	1	(7,7)	10	(6,8)
2 razy w miesiącu	6	(13,3)	2	(15,4)	10	(6,8)
1 raz w tygodniu	8	(17,8)	3	(23,1)	39	(26,5)
prawie codziennie	4	(8,9)	5	(38,5)	46	(31,3)
braki	2	(4,4)	0	(0,0)	22	(15,0)

% – wartości w nawiasach

Z uzyskanych informacji wynika, że 42 (20,5%) badanych z ADHD przynosiło uwagi ze szkoły lub wyraźne skargi nauczycieli wcale lub bardzo rzadko, 34 (16,6%) jeden lub dwa razy w miesiącu, 50 (24,4%) jeden raz w tygodniu, a 55 (26,8%) prawie codziennie. Nie uzyskano informacji o 24 (11,7%) pacjentach. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w ilości otrzymywanych uwag ze szkoły lub bardzo wyraźnych skarg nauczycieli pomiędzy pacjentami z poszczególnymi podtypami ADHD (test Fishera-Freemana-Haltona, $p < 0,0001$). Liczności przedstawiono w tabeli 31.

6.6.2. CHARAKTERYSTYKA RODZEŃSTWA PACJENTÓW

59 (28,8%) pacjentów nie miało rodzeństwa, 94 (45,8%) jednego brata lub siostrę, 23 (11,2%) dwoje rodzeństwa, 12 (5,9%) troje, natomiast 3 (1,5%) więcej niż troje. W pozostałych 14 (6,8%) przypadkach nie uzyskano informacji. W grupie badanej u 22 (10,7%) osób spośród rodzeństwa rozpoznawano ADHD, u 1 (0,5%) zaburzenia zachowania, u 1 (0,5%) CHAD, 1 (0,5%) osoba z rodzeństwa usiłowała popełnić samobójstwo, natomiast u 4 (2,0%) rozpoznano zaburzenia lękowe.

6.6.3. CHARAKTERYSTYKA RODZICÓW PACJENTÓW

Tabela 32. Liczności i średnie wieku matek oraz ojców pacjentów z ADHD

	Wiek matki (N = 198)	Wiek ojca (N = 196)	Średnia wieku		Minimum		Maksimum		SD	
			matka	ojciec	matka	ojciec	matka	ojciec	matka	ojciec
< 20 r.ż.	0 (0,0)	1 (0,5)								
20–25 lat	1 (0,5)	1 (0,5)								
26–30 lat	15 (7,6)	3 (1,5)								
31–35 lat	62 (31,3)	47 (24,0)	38,42	40,29	23,00	25,00	60,00	61,00	6,74	6,87
36–40 lat	47 (23,7)	57 (29,1)								
41–45 lat	35 (17,7)	39 (19,9)								
> 45 r.ż.	38 (19,2)	48 (24,5)								

% – wartości w nawiasach

Średnia wieku matek w chwili badania wynosiła 38,42 lata, a ojców 40,29 lat. Liczności oraz średnie wieku przedstawiono w tabeli 32.

Tabela 33. Średnie wieku matek pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD oraz różnice pomiędzy średnimi wieku matek

Wiek matki	N (198)	Średnia	SD	Minimum	Maksimum	p	p1v 2	p1v 3	p2 v3
ADHD-IA	45	41,53	7,13	30,00	60,00	0,002*	1,000	0,003	0,265
ADHD-HI	13	39,82	6,18	27,00	51,00				
ADHD-C	140	37,29	6,39	23,00	54,00				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podtypami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Tabela 34. Średnie wieku ojców pacjentów z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD oraz różnice pomiędzy średnimi wieku ojców

Wiek ojca	N (196)	Średnia	SD	Minimum	Maksimum	p	p1v 2	p1v 3	p2 v3
ADHD-IA	45	43,08	8,06	31,00	61,00	0,010*	1,000	0,029	0,249
ADHD-HI	13	42,27	5,85	32,00	51,00				
ADHD-C	138	39,15	6,22	25,00	56,00				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podtypami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono istotnie statystycznie różnice średnich wieku matek oraz ojców przy podziale grupy badanej na podtypy ADHD (odpowiednio: $p = 0,002$ oraz $p = 0,010$). W obu przypadkach wiekiem różnili się rodzice dzieci z podtypem ADHD-IA i ADHD-C. Wyniki przedstawiono w tabelach 33 i 34.

Tabela 35. Wykształcenie oraz zatrudnienie rodziców pacjentów z ADHD

	matka		ojciec	
wykształcenie	N = 205		N = 205	
podstawowe	7	(3,4)	13	(6,3)
zasadnicze	28	(13,7)	67	(32,7)
średnie	105	(51,2)	83	(40,5)
wyższe	55	(26,8)	31	(15,1)
brak danych	10	(4,9)	11	(5,4)
praca				
pracuje	128	(62,4)	141	(68,8)
nie pracuje – renta, urlop wychowawczy, opieka nad dziećmi	34	(16,6)	16	(7,8)
bezrobotna/y	12	(5,8)	9	(4,4)
brak danych	31	(15,1)	39	(19,0)

% – wartości w nawiasach

Informacje dotyczące wykształcenia uzyskano w przypadku 195 (95,1%) matek i 194 (94,6%) ojców pacjentów, natomiast zatrudnienia 174 (84,9%) matek i 166 (81,0%) ojców. Liczności przedstawiono w tabeli 35.

Tabela 36. Zaburzenia psychiczne oraz choroby somatyczne występujące u matek i ojców pacjentów

	Zaburzenia występujące			
	matka		ojciec	
	N = 255		N = 257	
ADHD	28	(11,0)	35	(13,6)
depresja	3	(1,2)	0	(0,0)
zaburzenia lękowe	2	(0,8)	1	(0,4)
próby samobójcze	12	(4,7)	4	(1,6)
schizofrenia	0	(0,0)	1	(0,4)
zaburzenia jedzenia	1	(0,4)	1	(0,4)
nadużywanie alkoholu	1	(0,4)	15	(5,8)
uzależnienie od alkoholu	2	(0,8)	25	(9,7)
uzależnienie od narkotyków w przeszłości	1	(0,4)	2	(0,8)
uzależnienie od narkotyków obecnie	0	(0,0)	1	(0,4)
sporadyczne używanie narkotyków	7	(2,7)	16	(6,2)
palenie papierosów w przeszłości	24	(9,4)	23	(8,9)
palenie papierosów obecnie	68	(26,7)	81	(31,5)
sporadyczne używanie leków uspokajających	50	(19,6)	16	(6,2)
częste używanie leków uspokajających	12	(4,7)	8	(3,1)
przewlekła choroba somatyczna	44	(17,2)	28	(10,9)

% – wartości w nawiasach

38 (18,5%) matek oraz 37 (18,0%) ojców pacjentów z ADHD podawało, że nigdy nie chorowało na zaburzenia psychiczne, nie podejmowało prób samobójczych, nigdy nie używało narkotyków, leków uspokajających, nie paliło papierosów, nie nadużywało alkoholu, nie było karane i nie chorowało na przewlekłe choroby somatyczne. Natomiast u 50 (24,4%) matek oraz 68 (33,2%) ojców występowało równocześnie więcej niż jedno zaburzenie. Szczegółowe dane dotyczące zaburzeń występujących u matek i ojców pacjentów z ADHD przedstawiono w tabeli 36.

6 (2,9%) matek pacjentów z ADHD oraz 25 (12,2%) ojców było karanych.

Tabela 37. Palenie papierosów przez ojców pacjentów podzielonych według podtypów ADHD

	ADHD-IA		ADHD-HI		ADHD-C	
	N = 45		N = 13		N = 47	
nie	24	(53,3)	2	(15,4)	41	(27,9)
w przeszłości	5	(11,1)	1	(7,7)	1	(11,6)
obecnie	8	(17,8)	8	(61,5)	6	(44,2)
braki	8	(17,8)	2	(15,4)	24	(16,3)

% – wartości w nawiasach

Porównując występowanie powyższych danych wśród rodziców pacjentów z poszczególnymi podtypami ADHD stwierdzono istotną statystycznie różnicę w paleniu pa-

pierosów przez ojców pacjentów (test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,002$). Liczności przedstawiono w tabeli 37.

6.6.4. CHARAKTERYSTYKA RODZINY RODZICÓW PACJENTÓW

Tabela 38. Zaburzenia występujące w rodzinach matek oraz ojców pacjentów z ADHD

	Zaburzenia występujące			
	w rodzinie matki		w rodzinie ojca	
	N = 215		N = 221	
ADHD	24	(11,2)	22	(10,0)
depresja	4	(1,9)	1	(0,4)
CHAD		–	1	(0,4)
próby samobójcze	23	(10,7)	25	(11,3)
schizofrenia	5	(2,3)	1	(0,4)
zaburzenia jedzenia	1	(0,5)	1	(0,4)
nadużywanie alkoholu	49	(22,8)	53	(24,0)
palenie papierosów	109	(50,7)	117	(52,9)

% – wartości w nawiasach

Na podstawie wywiadu uzyskano informacje o zaburzeniach występujących w 193 (94,1%) rodzinach matek pacjentów oraz w 192 (93,6%) rodzinach ojców. W przypadku 49 (23,9%) rodzin matek oraz 53 (25,8%) rodzin ojców rodzice zaprzeczali występowaniu jakichkolwiek dodatkowych zaburzeń. W 47 (23,4%) rodzinach matek pacjentów z ADHD oraz w 53 (25,9%) rodzinach ojców występowało więcej niż jedno zaburzenie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 38.

11 (5,4%) członków rodzin matek (w tym jedna wielokrotnie) oraz 11 (5,4%) rodzin ojców pacjentów z ADHD było karanych.

Tabela 39. Palenie papierosów w rodzinach matek pacjentów z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD

	ADHD-IA		ADHD-HI		ADHD-C	
	N = 45		N = 13		N = 147	
nie	22	(48,9)	4	(30,8)	39	(26,5)
jedna osoba	11	(24,4)	5	(38,5)	36	(24,5)
więcej niż jedna osoba	5	(11,1)	2	(15,4)	50	(34,0)
Braki	7	(15,5)	2	(15,4)	22	(15,0)

% – wartości w nawiasach

Porównując pojedyncze zaburzenia stwierdzono, że rodziny osób z poszczególnymi podtypami ADHD różniły się między sobą jedynie paleniem papierosów przez członków rodzin matek pacjentów (test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,006$). Liczności przedstawiono w tabeli 39.

6.7. TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE

W badaniu analizowano różnice w wykonywaniu poszczególnych testów neuropsychologicznych w całej grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, z uwzględnieniem podziału na wiek (7–9 lat, 10–12 lat oraz 13–17 lat) i płeć oraz w samej grupie pacjentów z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD. Ponieważ podtypy ADHD nieuważny oraz mieszany wykazują pod względem prezentowanych objawów największe różnice spośród wyróżnionych w klasyfikacji DSM-IV podgrup, wykonano także analizę różnic w wykonywaniu poszczególnych testów pomiędzy pacjentami z podtypem ADHD-IA a grupą kontrolną, z ADHD-C a grupą kontrolną oraz pomiędzy pacjentami z podtypem ADHD-IA w porównaniu z pacjentami z ADHD-C.

Liczności poszczególnych grup pacjentów oraz osób zdrowych poddanych analizie różniły się w przypadku poszczególnych testów neuropsychologicznych. Związane to było między innymi z odmową wykonania testu przez dzieci lub młodzież oraz częściowym ich wykonaniem uniemożliwiającym interpretację wyników.

Grupa badana oraz kontrolna znacznie różniły się ilością włączonych do badania dziewczynek oraz chłopców. Z tego względu analizowano różnice w wykonywaniu poszczególnych testów neuropsychologicznych przez dziewczynki i chłopców oddzielnie w grupie badanej i kontrolnej, sprawdzając czy płeć może wpływać na wykonywanie testów.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wykonywaniu wszystkich zastosowanych w badaniu testów neuropsychologicznych przez chłopców i dziewczynki z grupy kontrolnej ($p > 0,05$).

Tabela 40. Istotne statystycznie różnice w niektórych wskaźnikach stosowanych w badaniu testów neuropsychologicznych pomiędzy chłopcami i dziewczynkami z rozpoznaniem ADHD

	Płeć	N	Średnia	Minimum	Maksimum	SD	p
StroopA błędy	M	166	3,30	0,00	30,00	3,74	0,038
StroopA błędy	K	18	2,17	0,00	14,00	3,53	
StroopB błędy	M	158	1,65	0,00	20,00	2,95	0,046
StroopB błędy	K	18	0,61	0,00	4,00	1,19	
Wskaźnik interferencji czas	M	154	48,55	-124,00	240,00	40,25	0,012
Wskaźnik interferencji czas	K	17	69,29	24,00	204,00	41,96	
FK liczba słów	M	167	10,81	1,00	28,00	4,86	0,028
FK liczba słów	K	18	8,05	1,00	16,00	3,92	
FK liczba poprawnych	M	167	10,00	1,00	27,00	4,67	0,008
FK liczba poprawnych	K	18	6,94	1,00	14,00	3,81	

Test U Manna-Whitneya

Natomiast chłopcy oraz dziewczynki z rozpoznaniem ADHD osiągnęli podobne wyniki w testach CPT, fluencji fonologicznej (FF), TMT A i B, ROCF, MFFT oraz WCST ($p > 0,05$), jednak istotnie różnili się niektórymi wynikami osiąganymi podczas wykonywania próby Stroopa oraz zadania fluencji kategoryjnej (FK) ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 40.

6.7.1. TEST CIĄGŁEGO WYKONANIA (CPT)

Analizowano następujące wskaźniki: średni czas reakcji (CPT czas), liczba całkowita błędnych reakcji (CPT błędy) oraz liczbę poprawnych reakcji (CPT poprawne).

ADHD-KONTROLA

Tabela 41. Istotne statystycznie różnice w badanych wskaźnikach testu CPT pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
CPT błędy	126	144	19,90	16,08	17,42	16,20	0,021
CPT poprawne	126	144	38,00	41,42	8,63	6,17	< 0,0001

Test U Manna-Whitneya

Pacjenci z ADHD popełniali znacząco więcej błędów w teście CPT w porównaniu z grupą kontrolną i udzielali istotnie mniej poprawnych odpowiedzi w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 41. Średnie czasy reakcji podczas wykonywania testu CPT nie różniły się pomiędzy grupami ($p > 0,05$).

ADHD-PODTYPY

Wykorzystując test Kruskala-Wallisa nie stwierdzono różnic w wykonywaniu testu CPT pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem trzech podtypów ADHD ($p > 0,05$).

Tabela 42. Istotne statystycznie różnice w badanych wskaźnikach testu CPT pomiędzy pacjentami z ADHD-C i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-C	N kontrola	Średnia ADHD-C	Średnia kontrola	SD ADHD-C	SD kontrola	p
CPT czas	92	144	795,61	750,26	184,04	117,74	0,016
CPT błędy	92	144	20,63	16,08	18,65	16,20	0,027
CPT poprawne	92	144	37,92	41,42	8,71	6,17	< 0,0001

Test U Manna-Whitneya

Porównując wykonanie testu CPT przez pacjentów z rozpoznaniem podtypu mieszanego ADHD oraz przez osoby zdrowe stwierdzono, że średnie czasy reakcji istotnie były dłuższe u pacjentów, popełniali oni też więcej błędów i udzielali znacząco mniej poprawnych ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 42. Nie stwierdzono natomiast różnic w wykonywaniu CPT pomiędzy pacjentami z ADHD-IA oraz grupą kontrolną ($p > 0,05$).

Pacjenci z rozpoznaniem podtypu mieszanego w porównaniu z pacjentami z podtypem nieuważnym wyróżniali się znacznie dłuższym średnim czasem reakcji ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 43. Pozostałe zmienne nie różnicowały obu podgrup ($p > 0,05$).

Tabela 43. Istotne statystycznie różnice w wykonywaniu próby Stroopa pomiędzy pacjentami z ADHD-C i ADHD-IA

	N ADHD-IA	N ADHD-C	Średnia ADHD-IA	Średnia ADHD-C	SD ADHD-IA	SD ADHD-C	p
CPT czas	27	92	732,70	795,61	163,13	184,04	0,042

Test U Manna-Whitneya

WIEK

Tabela 44. Istotne statystycznie różnice w wykonywaniu testu CPT pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 7–9 lat

Wiek 7–9 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
CPT czas	44	61	864,89	799,89	110,95	116,19	< 0,0001
CPT błędy	44	61	32,68	23,41	20,20	19,59	0,003
CPT poprawne	44	61	33,07	38,89	8,98	6,12	< 0,0001

Test U Manna-Whitneya

Uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na wiek, stwierdzono, że średni czas reakcji był dłuższy u pacjentów w najmłodszej grupie wiekowej, dodatkowo popełniali oni więcej błędów i udzielali mniej poprawnych odpowiedzi w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej w tym samym przedziale wiekowym ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 44.

Tabela 45. Istotne statystycznie różnice w ilości poprawnych odpowiedzi w teście CPT pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 10–12 lat

Wiek 10–12 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
CPT poprawne	52	69	40,25	42,96	7,48	5,97	0,002

Test U Manna-Whitneya

Tabela 46. Istotne statystycznie różnice w ilości poprawnych odpowiedzi w teście CPT pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 13–17 lat

Wiek 13–17 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
CPT poprawne	30	14	41,33	44,86	6,72	1,96	0,029

Test U Manna-Whitneya

Natomiast pacjenci w przedziale wiekowym 10–12 lat oraz 13–17 lat udzielali istotnie mniej poprawnych odpowiedzi w teście CPT w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 45 i 46. Średnie czasy reakcji oraz ilości popełnianych błędów nie różniły się pomiędzy grupą badaną i kontrolną dla obu przedziałów wiekowych ($p > 0,05$).

PŁEĆ

Tabela 47. Istotne statystycznie różnice w ilości poprawnych odpowiedzi w teście CPT pomiędzy chłopcami z ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
CPT poprawne	118	74	37,80	41,38	8,78	6,80	<0,0001

Test U Manna-Whitneya

W teście CPT chłopcy z grupy kontrolnej udzielali istotnie więcej prawidłowych odpowiedzi w porównaniu z chłopcami z grupy badanej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 47. Pozostałe zmienne nie różniły się w obu grupach ($p > 0,05$). Nie stwierdzono różnic w wykonywaniu CPT pomiędzy dziewczynkami z grupy kontrolnej i badanej ($p > 0,05$).

6.7.2. METODA EKSPERYMENTALNA OPRACOWANA NA PODSTAWIE TESTU STROOPA

Analizie poddano następujące wskaźniki: czas wykonania zadania A, czyli nazywania kolorów, w sytuacji, gdy materiał miał charakter neutralny (X); czas wykonania zadania B, czyli czytania nazw kolorów; czas wykonania zadania C, czyli nazywania kolorów w sytuacji konfliktu ze znaczeniem słowa (Stroop A-C czas); liczbę popełnionych w poszczególnych próbach błędów (Stroop A-C błędy); wskaźniki interferencji dla czasu i błędów.

ADHD-KONTROLA

Tabela 48. Istotne statystycznie różnice we wskaźnikach próby Stroopa pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
Stroop A czas	184	150	104,76	90,33	43,56	23,60	0,004
Stroop A błędy	184	150	3,19	1,56	3,73	1,55	< 0,0001
Stroop B błędy	176	150	1,55	0,50	2,84	0,87	< 0,0001
Stroop C błędy	171	150	8,32	6,09	6,82	3,65	0,009

Test U Manna-Whitneya

Analizując wyniki uzyskane w próbie Stroopa stwierdzono, że czas wykonywania części A próby przez pacjentów z ADHD był znacznie dłuższy w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Popelniali oni również znacząco więcej błędów we wszystkich częściach próby Stroopa ($p < 0,05$). Czasy wykonywania części B i C próby oraz wskaźniki interferencji dla czasów oraz błędów nie różniły się pomiędzy grupą badaną i kontrolną ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 48.

ADHD-PODTYPY

Tabela 49. Istotne statystycznie różnice w czasie wykonywania części B próby Stroopa pomiędzy pacjentami z wyróżnionymi podtypami ADHD

Stroop B czas	N (176)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
ADHD-IA	42	76,74	47,59	0,016*	0,091	0,029	1,000
ADHD-HI	10	100,90	47,58				
ADHD-C	124	85,23	42,85				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podtypami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD stwierdzono, że pacjenci z poszczególnymi podtypami ADHD różnią się między sobą czasem wykonywania części B próby Stroopa ($p < 0,05$). Wykonując testy porównań wielokrotnych wykazano, że w tym zakresie różnią się między sobą wyłącznie pacjenci z podtypem ADHD-IA oraz ADHD-C ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 49. Dla pozostałych zmiennych próby Stroopa nie stwierdzono istotnych różnic ($p > 0,05$).

Tabela 50. Istotne statystycznie różnice w wykonywaniu próby Stroopa pomiędzy pacjentami z ADHD-C i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-C	N kontrola	Średnia ADHD-C	Średnia kontrola	SD ADHD-C	SD kontrola	P
Stroop A czas	130	150	107,49	90,33	46,05	23,60	0,001
Stroop A błędy	130	150	3,42	1,56	4,04	1,55	< 0,0001
Stroop B błędy	124	150	1,52	0,50	2,29	0,87	< 0,0001
Stroop C błędy	121	150	9,00	6,09	7,51	3,65	0,002
Wskaźnik interferencji błędy	110	148	6,42	4,59	5,74	3,35	0,039

Test U Manna-Whitneya

Wykazano, że pacjenci z podtypem ADHD-C w porównaniu z grupą kontrolną istotnie dłużej wykonywali część A próby Stroopa, a także popelniali znacznie więcej błędów we wszystkich jej częściach ($p < 0,05$). Różnili się również wskaźnikiem interferencji dla błędów ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 50. Pozostałe zmienne nie różnicowały obu grup ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono natomiast różnic w wykonywaniu próby Stroopa pomiędzy pacjentami z podtypem ADHD-IA oraz grupą kontrolną ($p > 0,05$).

Stwierdzono, że pacjenci z podtypem ADHD-C istotnie dłużej wykonywali część A i B testu w porównaniu z pacjentami z podtypem ADHD-IA ($p < 0,05$). Wyniki przed-

stawiono w tabeli 51. W przypadku pozostałych badanych wskaźników nie wykazano istotnych różnic ($p > 0,05$).

Tabela 51. Istotne statystycznie różnice w wykonywaniu próby Stroopa pomiędzy pacjentami z ADHD-C i ADHD-IA

	N ADHD-IA	N ADHD-C	Średnia ADHD-IA	Średnia ADHD-C	SD ADHD-IA	SD ADHD-C	p
Stroop A czas	43	130	92,81	107,49	29,86	46,05	0,021
Stroop B czas	42	124	76,73	85,22	47,59	42,85	0,009

Test U Manna-Whitneya

WIEK

Tabela 52. Istotne statystycznie różnice w badanych wskaźnikach próby Stroopa pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 7–9 lat

Wiek 7–9 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
Stroop A czas	60	61	135,52	105,72	58,20	25,78	0,001
Stroop A błędy	60	61	4,45	1,39	5,04	1,36	< 0,0001
Stroop B błędy	52	61	2,40	0,66	3,33	1,09	< 0,0001
Stroop C błędy	51	61	10,12	6,05	7,68	3,58	0,001
Wskaźnik interferencji błędy	43	61	7,46	4,64	6,05	3,59	0,008

Test U Manna-Whitneya

Uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na wiek stwierdzono, że dzieci z ADHD w wieku 7–9 lat istotnie dłużej wykonywały część A próby Stroopa w porównaniu z grupą kontrolną, popełniały znacząco więcej błędów we wszystkich częściach próby Stroopa, a także różniły się wskaźnikami interferencji dla błędów ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 52. Natomiast średnie czasy wykonywania części B i C próby Stroopa oraz wskaźnik interferencji dla czasów nie różniły się w obu grupach ($p > 0,05$).

Tabela 53. Istotne statystycznie różnice w badanych wskaźnikach próby Stroopa pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 10–12 lat

Wiek 10–12 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
Stroop A czas	78	71	97,37	81,77	23,03	14,61	< 0,0001
Stroop A błędy	78	71	2,88	1,59	2,98	1,75	0,013
Stroop B czas	78	71	75,49	64,13	22,51	14,57	< 0,0001
Stroop B błędy	78	71	1,42	0,31	3,05	0,58	< 0,0001
Stroop C czas	75	71	145,85	127,90	37,32	29,31	0,004

Test U Manna-Whitneya

Pacjenci w wieku 10–12 lat wykonywali wszystkie części próby Stroopa w znacznie dłuższym czasie w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Popelniali też znacząco więcej błędów w części A i B próby Stroopa ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 53. Średnia błędów w części C próby Stroopa oraz oba wskaźniki interferencji nie różniły się pomiędzy grupami ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono różnic w wykonywaniu próby Stroopa w najstarszej grupie wiekowej ($p > 0,05$).

PŁEĆ

Tabela 54. Istotne statystycznie różnice w ilości błędów popełnianych w części A i B próby Stroopa pomiędzy chłopcami z ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
Stroop A błędy	166	75	3,30	1,64	3,75	1,67	< 0,0001
Stroop B błędy	158	75	1,65	0,53	2,96	1,00	< 0,0001

Test U Manna-Whitneya

Chłopcy z rozpoznaniem ADHD popełniali znacznie więcej błędów w części A i B testu w porównaniu z chłopcami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 54. Dla pozostałych ocenianych zmiennych próby Stroopa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$). Nie wykazano różnic w wykonywaniu próby Stroopa przez dziewczynki z grupy badanej i kontrolnej ($p > 0,05$).

6.7.3. TEST SORTOWANIA KART WISCONSIN (WCST)

Analizie poddano następujące wskaźniki testu: procent błędów perseweracyjnych (PE) i błędów nieperseweracyjnych (NPE), liczbę poprawnie ułożonych kategorii (CC), procent reakcji zgodnych z koncepcją logiczną (CONCEPT) oraz liczbę kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii (TRIALS).

ADHD-KONTROLA

Tabela 55. Istotne statystycznie różnice zmiennych PE, CONCEPT i CC między pacjentami i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
PE	118	144	17,11	13,58	9,33	6,52	0,001
CONCEPT	118	144	60,13	67,40	18,32	13,06	0,003
CC	118	144	4,74	5,41	1,64	0,99	0,002

Test U Manna-Whitneya

Wyniki uzyskane w teście Wisconsin przez osoby z rozpoznaniem ADHD i z grupy kontrolnej znacznie się różniły dla wskaźników PE, CONCEPT i CC ($p < 0,05$). Wyniki

przedstawiono w tabeli 55. W przypadku pozostałych badanych zmiennych nie stwierdzono istotności statystycznej ($p > 0,05$).

ADHD-PODTYPY

Tabela 56. Różnice zmiennej PE testu WCST pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ADHD

PE	N (118)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
ADHD-IA	25	16,52	7,43	0,025*	0,075	1,000	0,020
ADHD-HI	7	30,29	16,09				
ADHD-C	86	16,21	8,42				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podtypami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD stwierdzono istotną statystycznie różnicę w popełnianych błędach perseweracyjnych (PE) pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Wykonując testy porównań wielokrotnych wykazano, że w tym zakresie różnią się między sobą jedynie pacjenci z podtypem ADHD-HI oraz ADHD-C ($p < 0,05$). Dla pozostałych zmiennych nie wykazano istotnych różnic ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 56.

Tabela 57. Istotne statystycznie różnice wskaźników testu WCST pomiędzy pacjentami z ADHD-IA a osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-IA	N kontrola	Średnia ADHD-IA	Średnia kontrola	SD ADHD-IA	SD kontrola	p
PE	25	144	16,52	13,58	7,43	6,52	0,035

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono znaczne różnice pomiędzy pacjentami z ADHD-IA oraz osobami zdrowymi w popełnianych błędach perseweracyjnych ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 57. Pozostałe wskaźniki nie różnicowały grupy ($p > 0,05$).

Tabela 58. Istotne statystycznie różnice wskaźników testu WCST pomiędzy pacjentami z ADHD-C a osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-C	N kontrola	Średnia ADHD-C	Średnia kontrola	SD ADHD-C	SD kontrola	p
PE	86	144	16,21	13,58	8,42	6,52	0,016
NPE	86	144	15,99	12,47	9,69	5,44	0,013
CONCEPT	86	144	60,13	67,40	18,69	13,06	0,009
CC	86	144	4,72	5,41	1,69	0,99	0,005

Test U Manna-Whitneya

Natomiast pacjenci z podtypem ADHD-C istotnie się różnili od osób z grupy kontrolnej w zakresie popełnianych błędów perseweracyjnych i nieperseweracyjnych, reakcjami zgodnymi z koncepcją logiczną i liczbą poprawnie ułożonych kategorii ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 58. Nie różnili się natomiast liczbą kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii ($p > 0,05$).

Nie wykazano istotnych różnic w wykonywaniu testu WCST pomiędzy pacjentami z podtypem ADHD-IA oraz ADHD-C ($p > 0,05$).

WIEK

Tabela 59. Istotne statystycznie różnice zmiennych PE, CONCEPT i CC pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 7–9 lat

Wiek 7–9 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
PE	43	62	20,81	14,06	12,17	7,61	0,002
CONCEPT	43	62	51,42	66,81	20,74	13,30	< 0,0001
CC	43	62	3,93	5,26	1,92	1,07	0,001

Test U Manna-Whitneya

Tabela 60. Istotne statystycznie różnice zmiennych PE, CC i TRIALS pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 10–12 lat

Wiek 10–12 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
PE	49	70	15,57	13,36	6,12	5,36	0,032
CC	49	70	5,14	5,51	1,12	0,90	0,042
TRIALS	49	70	13,84	16,71	5,61	8,89	0,036

Test U Manna-Whitneya

Tabela 61. Istotne statystycznie różnice zmiennej NPE pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 13–17 lat

Wiek 13–17 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
NPE	26	12	13,58	8,25	8,08	3,62	0,012

Test U Manna-Whitneya

Po uwzględnieniu podziału pacjentów ze względu na wiek stwierdzono istotne statystycznie różnice w wykonywaniu testu WCST w grupie wiekowej 7–9 lat dla zmiennych PE, CONCEPT, CC (podobnie, jak w całej grupie badanej), w grupie wiekowej 10–12 lat dla zmiennych PE, CC oraz TRIALS, natomiast w grupie wiekowej 13–17 lat dla zmiennej NPE ($p < 0,05$). Dla pozostałych zmiennych nie stwierdzono istotności statystycznej ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 59, 60 i 61.

PŁEĆ

Tabela 62. Istotne statystycznie różnice zmiennej PE, CONCEPT oraz CC pomiędzy chłopcami z ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
PE	110	75	17,45	14,43	9,54	7,78	0,015
CONCEPT	110	75	59,39	66,33	18,54	13,74	0,019
CC	110	75	4,67	5,27	1,67	1,12	0,045

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono istotne statystycznie różnice we wskaźnikach PE, CONCEPT oraz CC testu WCST pomiędzy chłopcami z rozpoznaniem ADHD a chłopcami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 62. Nie wykazano różnic w wykonywaniu WCST przez dziewczynki z ADHD w porównaniu z dziewczynkami z grupy kontrolnej ($p > 0,05$).

6.7.4. TEST ŁĄCZENIA PUNKTÓW (TMT) A I B

Wskaźnikami wykonania testu analizowanymi w badaniu były: czas wykonania części A (TMT A) i B (TMT B) mierzony w sekundach.

ADHD-KONTROLA

Pacjenci z rozpoznaniem ADHD wykonywali części A i B testu TMT w podobnym czasie, co osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,05$).

ADHD-PODTYPY

Nie stwierdzono również różnicy w średnich czasach wykonania obu części testu pomiędzy pacjentami uwzględniając podział na podtypy ADHD (test Kruskala-Wallisa, $p > 0,05$).

Nie wykazano także różnicy w czasach wykonania części A i B TMT pomiędzy pacjentami z ADHD-IA oraz ADHD-C a grupą kontrolną, a także pomiędzy chorymi z podtypem nieuważnym i mieszanym ADHD (test U Manna-Whitneya; $p > 0,05$).

WIEK

Nie stwierdzono również różnicy w średnich czasach wykonania obu części testu pomiędzy pacjentami i osobami z grupy kontrolnej w przedziale wiekowym 7–9 lat oraz 10–12 lat ($p > 0,05$).

Tabela 63. Istotne statystycznie różnice w czasie wykonywania TMT B pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 13–17 lat

Wiek 13–17 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
TMT B	44	18	85,34	65,44	36,83	17,58	0,043

Test U Manna-Whitneya

Natomiast pacjenci z ADHD z najstarszej grupy wiekowej wykonywali część B testu TMT znacznie dłużej niż ich zdrowi rówieśnicy ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 63. Średni czas wykonania TMTA nie różnicował obu podgrup ($p > 0,05$).

PŁEĆ

Nie stwierdzono istotnej różnicy w wykonywaniu części A i B testu TMT pomiędzy chłopcami z ADHD i z grupy kontrolnej oraz między dziewczynkami z obu grup ($p > 0,05$).

6.7.5. TEST PORÓWNYWANIA ZNANYCH KSZTAŁTÓW (MFFT)

Analizie poddano trzy wskaźniki: czas do momentu uzyskania pierwszej odpowiedzi (MFFT czas), liczba popełnionych błędów (MFFT błędy) oraz obliczony na tej podstawie wskaźnik impulsywności (WIM).

ADHD-KONTROLA

Tabela 64. Istotne statystycznie różnice w ilości popełnianych błędów w teście MFFT i wskaźniku WIM pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
MFFT błędy	138	155	8,88	6,61	5,92	4,27	0,001
WIM	141	150	-1,01	-1,55	2,39	1,98	0,003

Test U Manna-Whitneya

Pacjenci z ADHD znacznie częściej popełniali błędy w teście MFFT w porównaniu z osobami zdrowymi ($p < 0,05$). Również wartość wskaźnika WIM istotnie różniła się między grupą badaną i kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 64. Natomiast średnie czasy podjęcia pierwszej odpowiedzi (mierzone w sekundach) nie różniły się pomiędzy grupami ($p > 0,05$).

ADHD-PODTYPY

Uwzględniając podział grupy badanej ze względu na podtypy ADHD i wykorzystując test Kruskala-Wallisa nie stwierdzono istotnych różnic w wykonywaniu MFFT pomiędzy poszczególnymi pacjentami ($p > 0,05$).

Tabela 65. Istotne statystycznie różnice we wskaźnikach testu MFFT pomiędzy pacjentami z ADHD-C i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-C	N kontrola	Średnia ADHD-C	Średnia kontrola	SD ADHD-C	SD kontrola	p
MFFT błędy	99	155	9,45	6,61	6,49	4,27	0,001
WIM	102	150	-0,84	-1,55	2,52	1,98	0,001

Test U Manna-Whitneya

Porównując wykonanie testu przez pacjentów z rozpoznaniem podtypu mieszanego ADHD z jego wykonaniem przez osoby zdrowe stwierdzono istotne różnice w ilości popełnianych błędów oraz obliczonym wskaźniku impulsywności ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 65. Nie wykazano natomiast różnic w czasie pierwszej reakcji ($p > 0,05$).

Pacjenci z podtypem ADHD-IA nie różnili się analizowanymi wskaźnikami testu MFFT zarówno w porównaniu z grupą kontrolną, jak i pacjentami z rozpoznaniem podtypu mieszanego ADHD (Test U Manna-Whitneya, $p > 0,05$).

WIEK

Tabela 66. Istotne statystycznie różnice w wykonywaniu testu MFFT pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 7–9 lat

Wiek 7–9 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
MFFT błędy	46	62	13,28	8,84	6,94	4,32	< 0,0001
WIM	48	61	-0,26	-1,09	2,62	1,55	0,001

Test U Manna-Whitneya

Uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na wiek stwierdzono istotne różnice w ilości popełnianych błędów i wskaźniku WIM między pacjentami z ADHD a osobami zdrowymi w najmłodszej grupie wiekowej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 66. Pozostałe wskaźniki nie różniły się w obu grupach.

Tabela 67. Istotne różnice w ilości popełnianych błędów i wyniku wskaźnika WIM w teście MFFT pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 10–12 lat

Wiek 10–12 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
MFFT błędy	56	71	6,89	5,17	3,81	3,24	0,011
WIM	56	71	-1,35	-2,15	2,32	2,17	0,020

Test U Manna-Whitneya

Natomiast pacjenci w wieku 10–12 lat znacznie częściej popełniali błędy w teście MFFT w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Dodatkowo znaczące różnice między grupami wykazywał wskaźnik WIM ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 67.

Obie grupy nie różniły się natomiast czasem reakcji do uzyskania pierwszej odpowiedzi ($p > 0,05$).

Tabela 68. Istotne statystycznie różnice w czasie wykonywania testu MFFT pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 13–17 lat

Wiek 13–17 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
MFFT czas	36	22	14,91	9,15	6,36	6,55	0,001

Test U Manna-Whitneya

Czas reakcji do pierwszej odpowiedzi w najstarszej grupie pacjentów był istotnie dłuższy w porównaniu z osobami w odpowiednim wieku z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 68. Natomiast w przypadku pozostałych ocenianych wskaźników testu nie stwierdzono istotnych różnic ($p > 0,05$).

PŁEĆ

Tabela 69. Istotne statystycznie różnice w ilości popełnianych błędów w teście MFFT pomiędzy chłopcami z ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
MFFT błędy	129	80	9,05	7,10	5,85	4,79	0,019

Test U Manna-Whitneya

Chłopcy z ADHD popełniali istotnie więcej błędów w teście MFFT w porównaniu z chłopcami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 69. Nie różnili się natomiast czasem pierwszej reakcji oraz współczynnikiem WIM ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono różnic w wykonywaniu testu przez dziewczynki z obu grup ($p > 0,05$).

6.7.6. TEST FIGURY ZŁOŻONEJ REY'A-OSTERRIETHA (ROCF)

Analizie poddano sześć wskaźników: liczbę punktów uzyskanych podczas przerysowywania kopii i reprodukcji z pamięci (K PKT oraz R PKT), czas ich wykonania w minutach (K czas i R czas) oraz kategorię rysunku w kopii i reprodukcji z pamięci (KKATE i RKATE). Dodatkowo przypisano poszczególnym rodzajom kategorii wartość od 1 do 7 punktów: konstrukcja – 1; szczegóły włączane do podstawy rysunku (szczegół) – 2; ogólny obrys (kontur) – 3; zestawianie, układanie szczegółów obok siebie – 4; pomieszczenie elementów – 5; redukcja do znanego schematu – 6; bazgranie – 7.

ADHD-KONTROLA

Tabela 70. Istotne statystycznie różnice w liczbie uzyskanych punktów w teście ROCF oraz w czasie reprodukcji z pamięci pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
K PKT	77	135	24,64	29,33	8,73	6,29	< 0,0001
R PKT	76	135	13,62	16,50	8,46	7,89	0,010
R czas	76	97	2,00	2,39	0,92	0,89	0,001

Test U Manna-Whitneya

Grupa badana różniła się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną liczbą uzyskanych punktów podczas rysowania kopii oraz reprodukcji z pamięci, a także czasem wykonania reprodukcji z pamięci ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 70. Natomiast pacjenci w porównaniu z grupą kontrolną nie różnili się czasem wykonania kopii ($p > 0,05$).

Tabela 71. Różnice w typie kategorii podczas rysowania kopii oraz reprodukcji z pamięci figury Rey'a pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej

KKate	Konstrukcja	Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N	N	N	N	N	N	N	N	
Kontrola	25 (18,5)	67 (49,6)	24 (17,8)	16 (11,9)	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	135	0,031
ADHD	13 (16,9)	26 (33,7)	17 (22,1)	12 (15,6)	7 (9,1)	2 (2,6)	0 (0,0)	77	
RKate	Konstrukcja	Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N	N	N	N	N	N	N	N	
Kontrola	25 (18,5)	43 (31,8)	35 (25,9)	9 (6,7)	18 (13,3)	0 (0,0)	5 (3,7)	135	0,166
ADHD	12 (15,8)	21 (27,6)	14 (18,4)	6 (7,9)	17 (22,4)	3 (3,9)	3 (3,9)	76	

N – liczba osób; % – wartości w nawiasach; test Fishera-Freemana-Haltona

Grupa pacjentów z rozpoznaniem ADHD różniła się istotnie od osób z grupy kontrolnej typem kategorii podczas rysowania kopii (KKate) ($p < 0,05$). Nie wykazano takich różnic w przypadku typu wykonania reprodukcji z pamięci ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 71.

ADHD-PODTYPY

Analizowano również różnice pomiędzy wykonaniem testu ROCF z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD (ADHD-IA – 15 osób, ADHD-HI – 6, ADHD-C – 56). Wykorzystując Test Kruskala-Wallisa nie stwierdzono istotnych różnic w wykonaniu testu ROCF pomiędzy poszczególnymi pacjentami z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD ($p > 0,05$).

Tabela 72. Istotne statystycznie różnice we wskaźnikach testu ROCF pomiędzy pacjentami z ADHD-C i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-C	N kontrola	Średnia ADHD-C	Średnia kontrola	SD ADHD-C	SD kontrola	P
K PKT	56	135	23,87	29,33	9,18	6,29	<0,0001
R PKT	56	135	12,49	16,50	8,37	7,89	0,003
R czas	56	97	1,54	2,39	1,04	0,89	0,001

Test U Manna-Whitneya

Porównując pacjentów z rozpoznaniem podtypu mieszanego ADHD z osobami z grupy kontrolnej stwierdzono istotne różnice w liczbie punktów uzyskanych podczas rysowania kopii i reprodukcji z pamięci oraz czasie wykonywania reprodukcji z pamięci ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 72. Czas wykonania kopii nie różnił się w obu grupach ($p > 0,05$).

Natomiast pacjenci z rozpoznaniem podtypu ADHD-IA nie różnili się wykonaniem testu ROCF od pacjentów z grupy kontrolnej i pacjentów z rozpoznaniem podtypu mieszanego ADHD ($p > 0,05$).

Tabela 73. Różnice w typie kategorii kopii oraz reprodukcji z pamięci figury Rey'a pomiędzy pacjentami z poszczególnymi podtypami ADHD

KKate	Konstrukcja	Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszanie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N	N	N	N	N	N	N	N	
ADHD-IA	2 (13,3)	6 (40,0)	3 (20,0)	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	0 (0,0)	15	0,735
ADHD-HI	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6	
ADHD-C	10 (17,9)	19 (33,9)	11 (19,6)	9 (16,1)	6 (10,7)	1 (1,8)	0 (0,0)	56	
RKate	Konstrukcja	Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszanie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N	N	N	N	N	N	N	N	
ADHD-IA	2 (13,3)	2 (13,3)	3 (20,0)	2 (13,3)	5 (33,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	15	0,537
ADHD-HI	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6	
ADHD-C	9 (16,1)	17 (30,4)	9 (16,1)	3 (5,3)	12 (21,4)	2 (3,6)	4 (7,1)	56	

N – liczba osób; % – wartości w nawiasach; test Fishera-Freemana-Haltona

Nie wykazano również różnic w typie wykonania testu ROCF w wyróżnionych ze względu na podtypy ADHD podgrupach ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 73. Brak istotnych różnic w wykonaniu ROCF stwierdzono również pomiędzy pacjentami z ADHD-C oraz ADHD-IA a grupą kontrolną ($p > 0,05$).

WIEK

Tabela 74. Istotne statystycznie różnice dla wskaźników K PKT, R PKT oraz R czas testu ROCF pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 7–9 lat

Wiek 7–9 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
KPKT	31	59	19,03	26,19	7,94	7,15	< 0,0001
RPKT	31	59	8,74	13,05	5,14	7,58	0,011
R czas	31	41	1,49	2,02	1,07	0,78	0,002

Test U Manna-Whitneya

Pacjenci z najmłodszej grupy wiekowej (7–9 lat) znacząco różnili się w porównaniu z grupą kontrolną liczbą punktów uzyskanych podczas rysowania kopii oraz reprodukcji z pamięci, czasem rysowania reprodukcji z pamięci. Wyniki przedstawiono w tabeli 74. Nie stwierdzono różnic pomiędzy obiema grupami dla czasu rysowania kopii ($p > 0,05$).

Wyniki dotyczące typu wykonania figury Rey’a przedstawiono poniżej łącznie dla wszystkich grup wiekowych.

Tabela 75. Istotne statystycznie różnice dla wskaźników K PKT i R czas testu ROCF pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 10–12 lat

Wiek 10–12 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
K PKT	36	70	27,81	31,61	7,02	4,27	0,002
R czas	35	50	1,56	2,36	0,67	0,97	0,043

Test U Manna-Whitneya

W starszej grupie wiekowej (10–12 lat) wykazano znaczące różnice w ilości punktów uzyskanych podczas rysowania kopii figury oraz w czasie rysowania reprodukcji z pamięci pomiędzy pacjentami z ADHD a grupą kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 75. Nie stwierdzono różnic dla zmiennej R PKT i K czas ($p > 0,05$).

W najstarszej grupie wiekowej (13–17 lat) nie stwierdzono różnic w wykonywaniu figury Rey’a pomiędzy całą grupą pacjentów a grupą kontrolną ($p > 0,05$).

Uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na wiek istotne różnice w typie kategorii wykazano tylko w przypadku najmłodszej grupy wiekowej. Pacjenci z ADHD oraz osoby zdrowe w wieku 7–9 lat różniły się jedynie typem wykonania kopii figury Rey’a ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 76.

Tabela 76. Różnice w typie kategorii kopii oraz reprodukcji z pamięci figury Rey'a pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w poszczególnych grupach wiekowych

Wiek 7-9 lat											
KKate	Konstrukcja		Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem		p
	N	N							N	N	
Kontrola	8 (13,6)	30 (50,8)	10 (16,9)	8 (13,6)	3 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	59		0,038
ADHD	0 (0,0)	13 (41,9)	7 (22,6)	4 (12,9)	6 (19,3)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	31		
RKate	Konstrukcja		Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem		p
N	N	N							N	N	
Kontrola	6 (10,2)	19 (32,2)	14 (23,7)	4 (6,8)	12 (20,3)	0 (0,0)	4 (6,8)	59		0,200	
ADHD	0 (0,0)	10 (32,2)	4 (12,9)	2 (6,4)	11 (35,5)	1 (3,2)	3 (9,7)	31			
Wiek 10-12 lat											
KKate	Konstrukcja		Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem		p
	N	N							N	N	
Kontrola	14 (20,0)	36 (51,4)	14 (20,0)	6 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	70		0,174	
ADHD	8 (22,2)	12 (33,3)	8 (22,2)	6 (16,7)	1 (2,8)	1 (2,8)	0 (0,0)	36			
RKate	Konstrukcja		Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem		p
N	N	N							N	N	
Kontrola	15 (21,4)	24 (34,3)	20 (28,6)	4 (5,7)	6 (8,6)	0 (0,0)	1 (1,4)	70		0,371	
ADHD	8 (22,2)	9 (25,0)	8 (22,2)	2 (5,6)	6 (16,7)	3 (8,3)	0 (0,0)	36			

Wiek 13–17 lat										
KKate	Konstrukcja		Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N		N	N	N	N	N	N	N	
Kontrola	3		1	0	2	0	0	0	N	0,888
	(50,0)		(16,7)	(0,0)	(33,3)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	6	
ADHD	5		1	2	2	0	0	0	N	0,888
	(50,0)		(10,0)	(20,0)	(20,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	10	
RKate	Konstrukcja		Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N		N	N	N	N	N	N	N	
Kontrola	4		0	1	1	0	0	0	N	0,874
	(66,7)		(0,0)	(16,7)	(16,7)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	6	
ADHD	4		2	2	2	0	0	0	N	0,874
	(40,0)		(20,0)	(20,0)	(20,0)	(0,0)	(0,0)	(0,0)	10	

N – liczba osób; % - wartości w nawiasach; test Fishera-Freemana-Haltona

PLEĆ

Tabela 77. Istotne statystycznie różnice we wskaźnikach K PKT, R PKT oraz R czas testu ROCF między chłopcami z ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej

Mężczyźni	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
K PKT	73	68	24,32	29,50	8,82	6,58	<0,0001
R PKT	72	68	13,67	16,43	8,55	8,02	0,042
R czas	72	51	1,55	2,33	0,84	0,78	0,005

Test U Manna-Whitneya

Chłopcy z grupy badanej oraz kontrolnej istotnie różnili się liczbą punktów uzyskanych podczas rysowania kopii i reprodukcji oraz czasem wykonania reprodukcji ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 77. Dla pozostałych zmiennych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$). Nie przeprowadzono analizy statystycznej w grupie dziewcząt, ponieważ znalazły się w niej tylko 4 osoby.

Tabela 78. Różnice w typie kategorii kopii oraz reprodukcji z pamięci figury Rey'a a pomiędzy chłopcami z ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej

Mężczyźni									
KKate	Konstrukcja	Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N	N	N	N	N	N	N	N	
Kontrola	11 (16,2)	35 (51,5)	11 (16,2)	8 (11,8)	3 (4,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	68	0,171
ADHD	13 (17,8)	23 (31,5)	17 (23,3)	11 (15,1)	7 (9,6)	2 (2,7)	0 (0,0)	73	
RKate	Konstrukcja	Szczegół	Kontur	Zestawianie	Pomieszczenie elementów	Redukcja	Bazgranie	Razem	p
	N	N	N	N	N	N	N	N	
Kontrola	12 (17,6)	25 (36,8)	15 (22,1)	3 (4,4)	9 (13,2)	0 (0,0)	4 (5,9)	68	0,452
ADHD	11 (15,3)	20 (27,8)	14 (19,4)	6 (8,3)	15 (20,8)	3 (4,2)	3 (4,2)	72	

N – liczba osób; % – wartości w nawiasach; test Fishera-Freemana-Haltona

Uwzględniając podział grupy badanej oraz kontrolnej ze względu na płeć nie stwierdzono istotnych różnic w typie kategorii w przerysowywaniu rysunku i reprodukcji z pamięci w grupie chłopców. Wyniki przedstawiono w tabeli 78.

6.7.7. ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ – FLUENCJA FONOLOGICZNA (FF)

Zadanie polegało na podaniu w czasie 1 min jak największej liczby słów rozpoczynających się na literę „k”. Wskaźnikami analizowanymi w badaniu były: całkowita liczba słów (FF liczba słów), liczba słów poprawnych (FF liczba poprawnych), liczba

słów powtórzonych (FF liczba perseweracji) oraz liczba słów niezgodnych (rozpoczynających się na inną niż ustalono literę; FF słowa niezgodne).

ADHD-KONTROLA

Tabela 79. Różnice istotne statystycznie w analizowanych wskaźnikach testu FF pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
FF liczba poprawnych	184	150	8,65	9,43	3,96	3,54	0,031
FF słowa niezgodne	184	150	0,27	0,13	0,70	0,39	0,025

Test U Manna-Whitneya

Osoby z grupy badanej w teście FF udzielały istotnie mniej poprawnych odpowiedzi i wtrącały częściej słowa niezgodne z zadaniem w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 79. Nie stwierdzano różnicy w ilości użytych słów oraz perseweracji między obiema grupami ($p > 0,05$).

ADHD-PODTYPY

Nie stwierdzono również różnicy w wykonywaniu testu FF pomiędzy pacjentami z poszczególnymi podtypami ADHD (test Kruskala-Wallisa, $p > 0,05$).

Tabela 80. Różnice istotne statystycznie w analizowanych wskaźnikach testu FF pomiędzy pacjentami z ADHD-C i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-C	N kontrola	Średnia ADHD-C	Średnia kontrola	SD ADHD-C	SD kontrola	p
FF liczba poprawnych	130	150	8,48	9,43	4,08	3,54	0,013
FF słowa niezgodne	130	150	0,31	0,13	0,78	0,39	0,008

Test U Manna-Whitneya

Pacjenci z rozpoznaniem podtypem mieszanym ADHD użyli mniej poprawnych słów i więcej słów niezgodnych z ustaleniami w porównaniu grupą kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 80. Pozostałe wskaźniki nie różnicowały obu podgrup ($p > 0,05$). Natomiast pacjenci z rozpoznaniem podtypem nieuważnym ADHD wykonywali test FF podobnie, jak osoby zdrowe ($p > 0,05$).

Tabela 81. Różnice istotne statystycznie w analizowanych wskaźnikach testu FF pomiędzy pacjentami z ADHD-IA i ADHD-C

	N ADHD-IA	N ADHD-C	Średnia ADHD-IA	Średnia ADHD-C	SD ADHD-IA	SD ADHD-C	p
FF liczba perseweracji	43	130	0,19	0,54	0,54	1,43	0,049

Test U Manna-Whitneya

Pacjenci z podtypem nieuważnym i mieszanym ADHD istotnie różnili się liczbą słów powtórzonych ($p < 0,05$). Chorzy z ADHD-C użyli ich znacznie więcej. Wyniki przedstawiono w tabeli 81. Pozostałe wskaźniki testu FF nie różnicowały obu podgrup ($p > 0,05$).

WIEK

Tabela 82. Istotne statystycznie różnice w analizowanych wskaźnikach testu FF pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 7–9 lat

Wiek 7–9 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
FF liczba poprawnych	60	61	6,43	7,61	3,98	3,24	0,024
FF słowa niezgodne	60	61	0,52	0,20	1,07	0,51	0,041

Test U Manna-Whitneya

Uwzględniając podział grupy badanej na podgrupy wiekowe stwierdzono, że pacjenci w wieku 7–9 lat udzielali istotnie mniej poprawnych odpowiedzi w teście FF oraz wtrącali istotnie więcej słów niezgodnych z zadaniem w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 82. Nie różnili się natomiast ilością wypowiedzianych słów oraz liczbą słów powtórzonych ($p > 0,05$).

Tabela 83. Istotne statystycznie różnice w analizowanych wskaźnikach testu FF pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 10–12 lat

Wiek 10–12 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
FF liczba słów	78	71	9,50	10,76	3,67	3,38	0,019
FF liczba poprawnych	78	71	9,13	10,51	3,48	3,24	0,004

Test U Manna-Whitneya

Pacjenci w starszej grupie wiekowej różnili się istotnie od grupy kontrolnej w tym samym wieku liczbą użytych słów oraz ilością słów poprawnych ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 83. Nie różnili się natomiast liczbą słów niezgodnych i persewencji ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono różnic w wykonywaniu FF w grupie wiekowej 13–17 lat ($p > 0,05$).

PŁEĆ

Nie stwierdzono istotnej różnicy w wykonywaniu testu FF pomiędzy chłopcami z ADHD i z grupy kontrolnej oraz między dziewczynkami z obu grup ($p > 0,05$).

6.7.8. ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ – FLUENCJA KATEGORIALNA (FK)

Zadanie polegało na podaniu w czasie 1 min jak największej liczby słów z kategorii „zwierzęta”. Wskaźnikami FK analizowanymi w badaniu były: całkowita liczba słów (FK liczba słów), liczba słów poprawnych (FK liczba poprawnych), liczba słów powtórzonych (liczba perseweracji) oraz liczba słów niezgodnych z kategorią (FK niezgodne).

ADHD-KONTROLA

Tabela 84. Istotne statystycznie różnice w analizowanych wskaźnikach testu FK pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	P
FK słowa niezgodne	185	150	0,63	0,38	1,08	0,78	0,007

Test U Manna-Whitneya

Analizując uzyskane wyniki testu FK stwierdzono, że pacjenci z rozpoznaniem ADHD znacznie częściej używali słów niezgodnych z ustaloną kategorią w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 84. Nie stwierdzono natomiast różnic w ilości wypowiedzianych słów, słów poprawnych, a także perseweracji ($p > 0,05$).

ADHD-PODTYPY

Tabela 85. Istotne statystycznie różnice w liczbie słów niezgodnych z kategorią w teście FK pomiędzy pacjentami z ADHD z uwzględnieniem podziału na podtypy

FK słowa niezgodne	N (185)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
ADHD-IA	43	0,74	1,29	0,009*	0,094	1,000	0,023
ADHD-HI	11	1,36	1,12				
ADHD-C	131	0,53	0,97				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podtypami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD, stwierdzono, że pacjenci z podtypem ADHD-HI znacznie częściej wypowiadali słowa niezgodne z ustaloną kategorią w porównaniu z chorymi z podtypem ADHD-C ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 85. Nie różnili się natomiast ilością użytych słów, słów poprawnych i perseweracji ($p > 0,05$).

Pacjenci z rozpoznaniem podtypem nieuważnym ADHD użyli istotnie więcej słów niezgodnych z kategorią w porównaniu z osobami zdrowymi ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 86. Pozostałe wskaźniki nie różniły się w obu grupach ($p > 0,05$).

Analizowane wskaźniki testu FK nie różnicowały pacjentów z rozpoznaniem podtypem mieszanym ADHD i osób z grupy kontrolnej, a także pacjentów z podtypami ADHD-IA i ADHD-C ($p > 0,05$).

Tabela 86. Istotne statystycznie różnice w analizowanych wskaźnikach testu FK pomiędzy pacjentami z ADHD-IA i osobami z grupy kontrolnej

	N ADHD-IA	N kontrola	Średnia ADHD-IA	Średnia kontrola	SD ADHD-IA	SD kontrola	p
FK słowa niezgodne	43	150	0,74	0,38	1,29	0,78	0,047

Test U Manna-Whitneya

WIEK

Tabela 87. Istotne statystycznie różnice w liczbie słów niezgodnych z kategorią w teście FK pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 10–12 lat

Wiek 10–12 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
FK słowa niezgodne	78	71	0,56	0,23	1,11	0,57	0,013

Test U Manna-Whitneya

Tabela 88. Istotne statystycznie różnice w ogólnej liczbie słów i słów poprawnych z kategorią w teście FK pomiędzy pacjentami z ADHD i osobami z grupy kontrolnej w grupie wiekowej 13–17 lat

Wiek 13–17 lat	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
FK liczba słów	46	18	11,76	15,11	4,90	6,14	0,049
FK liczba poprawnych	46	18	10,93	14,50	4,62	5,69	0,022

Test U Manna-Whitneya

Uwzględniając wiek badanych stwierdzono, że pacjenci w grupie wiekowej 10–12 lat istotnie częściej używali słów niezgodnych z kategorią w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast pacjenci w wieku 13–17 lat wypowiedzieli istotnie mniej słów w teście FK, a także słów zgodnych z kategorią w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 87 i 88. Nie stwierdzono istotnych różnic dla pozostałych zmiennych, a także różnic w wykonywaniu testu FK w grupie wiekowej 7–9 lat ($p > 0,05$).

PŁEĆ

Tabela 89. Istotne statystycznie różnice w liczbie słów poprawnych z kategorią w teście FK pomiędzy dziewczynkami z ADHD i dziewczynkami z grupy kontrolnej

Kobiety	N ADHD	N kontrola	Średnia ADHD	Średnia kontrola	SD ADHD	SD kontrola	p
FK liczba poprawnych	18	75	6,94	9,47	3,81	3,95	0,016

Równość wariancji (test Levene'a)

Pacjentki udzielały istotnie mniej poprawnych odpowiedzi w teście FK w porównaniu z dziewczynkami z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 89. Grupy nie różniły się natomiast ilością słów, perseweracji oraz słów niezgodnych z kategorią ($p > 0,05$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w wykonywaniu testu między chłopcami z rozpoznaniem ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej ($p > 0,05$).

6.8. BADANIA MOLEKULARNE

Częstości genotypów i alleli wybranych czternastu polimorfizmów genów analizowano zarówno w całej grupie pacjentów i osób zdrowych, jak i z uwzględnieniem podziału na płeć. Analizę wykonano również w wyodrębnionych podgrupach obejmujących pacjentów z rozpoznaniem na podstawie klasyfikacji DSM-IV podtypami ADHD.

W dalszej części badania oceniono związek poszczególnych wskaźników wykonania wybranych siedmiu testów neuropsychologicznych z polimorfizmami badanych genów.

6.8.1. CZĘSTOŚCI GENOTYPÓW I ALLELI GENÓW

GRUPA BADANA I KONTROLNA

Tabela 90. Rozkład częstości alleli w całej grupie pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej

Polimorfizm	Pacjenci				Kontrola				p
	Allele				Allele				
<i>DRD2</i> rs1800497	G		A		G		A		0,023
	259 (82,5)		55 (17,5)		226 (74,8)		76 (25,2)		
<i>DRD2</i> rs1799732	insC		delC		insC		delC		0,357
	287 (91,4)		27 (8,6)		281 (93,7)		19 (6,3)		
<i>DRD3</i> rs6280	T		C		T		C		0,107
	232 (74,4)		80 (25,6)		205 (68,4)		95 (31,6)		
<i>DRD4</i> rs1800955	C		T		C		T		0,621
	144 (46,5)		166 (53,5)		126 (44,4)		158 (55,6)		
<i>DRD4</i> 48 VNTR	2	3	4	7	2	3	4	7	0,051
	22 (8,5)	9 (3,5)	192 (73,8)	37 (14,2)	9 (5,1)	2 (1,1)	149 (84,6)	16 (9,2)	
<i>DAT</i> rs27072	C		T		C		T		0,410
	249 (79,8)		63 (20,2)		251 (82,6)		53 (17,4)		
<i>DAT</i> rs463379	G		C		G		C		0,781
	238 (74,4)		82 (25,6)		230 (75,7)		74 (24,3)		
<i>DAT</i> VNTR	9		10		9		10		0,464
	76 (28,8)		188 (71,2)		52 (25,5)		152 (74,5)		
<i>COMT</i> rs4680	A		G		A		G		0,468
	152 (48,4)		162 (51,5)		138 (45,3)		166 (54,6)		
<i>SNAP25</i> rs363039	G		A		G		A		0,099
	200 (63,7)		114 (36,6)		173 (56,9)		131 (43,1)		
<i>SNAP25</i> rs363043	C		T		C		T		0,589
	228 (73,0)		84 (27,0)		214 (70,8)		88 (29,2)		
<i>SNAP25</i> rs363050	A		G		A		G		0,225
	174 (55,7)		138 (44,3)		153 (50,6)		149 (49,4)		
<i>5HTR2A</i> rs17288723	T		C		T		C		0,269
	271 (86,3)		43 (13,6)		268 (92,4)		32 (7,6)		
<i>BDNF</i> rs6265	G		A		G		A		0,139
	264 (84,6)		48 (15,4)		240 (80,0)		60 (20,0)		

% – wartości w nawiasach, test dokładny Fishera

Tabela 91. Rozkład częstości genotypów w całej grupie pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej

Polimorfizm	Pacjenci			Kontrola			P
	N	Genotypy	n	Genotypy	n	P	
<i>DRD2</i> rs1800497	157	GG (68,8) insC/insC	151	GG (58,9) insC/insC	151	GA (31,8) insC/delC	0,079
<i>DRD2</i> rs1799732	157	GG (83,4) TT	150	insC/delC (88,0) TT	150	insC/delC (11,3) TC	0,590
<i>DRD3</i> rs6280	156	TT (55,1) CC	150	insC/delC (6,4) TT	150	TC (44,7) TT	0,242
<i>DRD4</i> rs1800955	155	CC (21,3) 24	142	CC (16,2) 24	142	CT (56,3) 44	0,477
<i>DRD4</i> 48 VNTR	130	22 (16,9) CC	88	9 (10,2) CC	88	2 (2,3) CT	0,015
<i>DAT</i> rs27072	156	97 (62,2) GG	152	103 (67,8) GG	152	45 (29,6) GC	0,546
<i>DAT</i> rs463379	157	85 (54,1) 9/9	152	85 (55,9) 9/9	152	60 (39,8) 9/10	0,533
<i>DAT</i> VNTR	132	11 (8,3) AA (Val/Val)	102	9 (8,8) AA (Val/Val)	102	34 (33,3) AG (Val/Met)	0,493
<i>COMT</i> rs 4680	157	32 (20,4) GG	152	37 (23,6) GG	152	68 (44,7) AG (Val/Met)	0,115
<i>SNAP25</i> rs363039	157	64 (40,8) CC	152	21 (13,4) TT	152	73 (48,0) CT	0,238
<i>SNAP25</i> rs363043	156	84 (53,8) AA	151	12 (7,7) GG	151	62 (41,0) AG	0,840
<i>SNAP25</i> rs363050	156	53 (34,0) TT	151	38 (25,2) TT	151	77 (51,0) CT	0,222
<i>5HTT2A</i> rs17288723	157	116 (73,9) GG (Val/Val)	150	120 (80,0) GG (Val/Val)	150	28 (18,7) GA (Val/Met)	0,387
<i>BDNF</i> rs6265	156	111 (71,2) AA	150	95 (63,3) AA	150	50 (33,3) AA (Met/Met)	0,301

% – wartości w nawiasach; test chi2 Pearsona dla komórek > 5; test Fishera-Freemana-Haltona dla komórek < 5

PODGRUPY Z UWZGLĘDNIENIEM PODZIAŁU NA PODTYPY

Tabela 92. Rozkład częstości alleli w podgrupach pacjentów

Polimorfizm	ADHD-IA		ADHD-HI		ADHD-C		P 1 v 2	P 1 v 3	P 2 v 3
	Allele		Allele		Allele				
<i>DRD2</i> rs1800497	G 53 (82,8)	A 11 (17,2)	G 18 (81,8)	A 4 (18,2)	G 187 (82,7)	A 39 (17,2)	1,000	1,000	1,000
<i>DRD2</i> rs1799732	insC 58 (90,6)	delC 6 (9,4)	insC 11 (100,0)	delC -	insC 205 (90,7)	delC 21 (9,3)	0,583	1,000	0,605
<i>DRD3</i> rs6280	T 46 (71,8)	C 18 (28,2)	T 17 (77,2)	C 5 (22,8)	T 168 (75,0)	C 56 (25,0)	0,782	1,000	1,000
<i>DRD4</i> rs1800955	C 28 (43,75)	T 36 (56,25)	C 10 (50,0)	T 10 (50,0)	C 105 (46,8)	T 119 (53,2)	0,797	0,672	0,818
<i>DRD4</i> 48 VNTR	2 3	4 7	2 3	4 7	2 3	4 7			
<i>DAT</i> rs27072	5 (8,9) 2 (3,6)	39 (69,6) 10 (17,9)	2 (12,5) -	12 (75,0) 2 (12,5)	15 (8,0) 7 (3,7)	141 (75,0) 25 (13,3)	0,801	0,839	0,809
	C 53 (82,8)	T 11 (17,2)	C 13 (65,0)	T 7 (35,0)	C 181 (80,1)	T 45 (19,9)	0,119	0,721	0,149
<i>DAT</i> VNTR	48 (75,0)	16 (25,0)	16 (72,7)	6 (27,2)	174 (77,0)	52 (23,0)	1,000	0,740	0,606
	9	10	9	10	9	10			
<i>COMT</i> rs4680	16 (29,6)	38 (70,4)	6 (42,8)	8 (57,2)	55 (28,3)	139 (71,7)	0,355	0,865	0,360
	A	G	A	G	A	G			
<i>SNAP25</i> rs363039	36 (56,25)	28 (43,75)	9 (40,9)	13 (59,1)	106 (46,9)	120 (53,1)	0,228	0,204	0,658
	G	A	G	A	G	A			
<i>SNAP25</i> rs363043	43 (67,2)	21 (32,8)	15 (68,2)	7 (31,8)	142 (62,8)	84 (37,2)	1,000	0,558	0,817
	C	T	C	T	C	T			
<i>SNAP25</i> rs363050	44 (68,75)	20 (31,25)	15 (75,0)	5 (25,0)	168 (74,3)	58 (25,7)	0,780	0,424	1,000
	A	G	A	G	A	G			
<i>5HTR2A</i> rs17288723	40 (62,5)	24 (37,5)	12 (60,0)	8 (40,0)	121 (53,5)	105 (46,5)	1,000	0,254	0,644
	T	C	T	C	T	C			
<i>BDNF</i> rs6265	56 (87,5)	8 (12,5)	19 (86,4)	3 (13,6)	194 (85,8)	32 (14,2)	1,000	0,839	1,000
	G	A	G	A	G	A			
	54 (84,4)	10 (15,6)	14 (70,0)	6 (30,0)	195 (86,3)	31 (13,7)	0,193	0,687	0,093

% – wartości w nawiasach, test dokładny Fishera

Tabela 93. Rozkład częstości genotypów w podgrupach pacjentów

Polimorfizm	ADHD-IA			ADHD-HI			ADHD-C			P
	n	Genotypy	n	Genotypy	N	Genotypy	N	Genotypy		
<i>DRD2</i>										
rs1800497	32	GG 23 (71,9) insC/deIC 7 (29,9)	11	GG 7 (63,6) insC/deIC 4 (36,4)	113	GA 31 (27,4) insC/deIC 78 (69,0)	113	GA 31 (27,4) insC/deIC 78 (69,0)	0,793	
<i>DRD2</i>										
rs1799732	32	TT 27 (84,4) TC 4 (12,5)	11	TT 11 (100,0)	113	TC 92 (81,4) TT 21 (18,6)	113	TC 92 (81,4) TT 21 (18,6)	0,181	
<i>DRD3</i>										
rs6280	32	CC 17 (53,1) CT 12 (37,5)	11	CC 6 (54,6) CT 5 (45,4)	112	CT 63 (56,3) TT 7 (6,2)	112	CT 63 (56,3) TT 7 (6,2)	0,939	
<i>DRD4</i>										
rs1800955	32	CC 7 (21,9) CT 14 (43,7)	10	CC 3 (30,0) CT 4 (40,0)	112	CT 23 (20,5) TT 30 (26,8)	112	CT 23 (20,5) TT 30 (26,8)	0,781	
<i>DRD4</i>										
48VNTR	28	CC 5 (17,8) CT 2 (7,2)	8	CC 2 (25,0) CT 4 (50,0)	94	CT 15 (16,0) TT 47 (50,0)	94	CT 15 (16,0) TT 47 (50,0)	0,919	
<i>DAT</i>										
rs27072	32	GG 21 (65,6) GC 11 (34,4)	10	GG 3 (30,0) GC 7 (70,0)	113	GC 72 (63,7) CC 4 (3,6)	113	GC 72 (63,7) CC 4 (3,6)	0,187	
<i>DAT</i>										
rs463379	32	GG 17 (53,1) GC 14 (43,8)	11	GG 5 (45,4) GC 6 (54,6)	113	GC 64 (56,6) CC 3 (2,7)	113	GC 64 (56,6) CC 3 (2,7)	0,846	
<i>DAT</i>										
9/9	9/9	9/10	10/10	9/9	9/10	9/10	10/10	9/10	10/10	
<i>VNTR</i>										
2 (7,4)	2 (7,4)	12 (44,4)	7	-	97	9/9	10 (10,3)	35 (36,1)	52 (53,6)	0,184
<i>COMT</i>										
AA (Val/Val)	AA (Val/Val)	AG (Val/Met)	GG (Met/Met)	AA (Val/Val)	AG (Val/Met)	GG (Met/Met)	AA (Val/Val)	AG (Val/Met)	GG (Met/Met)	
rs4680	32	9 (28,1) 18 (56,2)	11	2 (18,2) 5 (45,5)	113	4 (36,3) 5 (4,5)	113	21 (18,6) 64 (56,6)	28 (24,8)	0,534
<i>SNAP25</i>										
rs363039	32	GG 15 (46,9) CT 13 (40,6)	11	GG 5 (45,5) CT 4 (12,5)	113	GA 44 (38,9) TT 1 (9,0)	113	GA 54 (47,8) TT 15 (13,3)	0,951	
<i>SNAP25</i>										
rs363043	32	AA 16 (50,0) AG 12 (37,5)	10	AA 5 (50,0) AG 5 (50,0)	113	AG 63 (55,7) AA 8 (7,1)	113	AG 42 (37,2) AA 8 (7,1)	0,738	
<i>SNAP25</i>										
3HTT2A	32	TT 25 (78,1) CT 6 (18,8)	11	TT 9 (81,8) CT 1 (9,1)	113	CT 32 (28,3) TT 81 (71,7)	113	CT 32 (28,3) TT 81 (71,7)	0,054	
<i>BDNF</i>										
rs6265	32	GG (Val/Val) 24 (75,0) GA (Val/Met) 6 (18,8) AA (Met/Met) 2 (6,2)	10	GG (Val/Val) 4 (40,0) GA (Val/Met) 6 (60,0)	113	AA (Met/Met) 29 (25,6) GA (Val/Val) 83 (73,4)	113	GA (Val/Val) 29 (25,6) AA (Met/Met) 83 (73,4)	0,041	

% – wartości w nawiasach; test chi2 Pearsona dla komórek > 5; test Fishera-Freemana-Haltona dla komórek < 5

Stwierdzono istotne statystycznie różnice w częstości występowania alleli polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2* pomiędzy pacjentami z grupy badanej i kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 90. Dla pozostałych alleli badanych polimorfizmów nie stwierdzono istotności statystycznej ($p > 0,05$). Nie wykazano także różnicy w występowaniu alleli badanych polimorfizmów genów między pacjentami podzielonymi ze względu na podtyp ADHD ($p > 0,05$).

Stwierdzono również różnice w częstości występowania powtórzeń 24, 34, 44 i 47 badanego polimorfizmu 48 VNTR genu *DRD4* w grupie osób z rozpoznaniem ADHD i w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 91. Dla pozostałych genotypów badanych polimorfizmów nie stwierdzono istotnych różnic ($p > 0,05$).

Dodatkowo wykazano różnicę w częstości występowania genotypów polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* pomiędzy pacjentami z wyróżnionymi podtypami ADHD ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 93. Dla pozostałych genotypów badanych polimorfizmów nie stwierdzono istotnych różnic w częstości ich występowania ($p > 0,05$). Nie stwierdzono też asocjacji allelowych pomiędzy badanymi polimorfizmami genów a podgrupami wyodrębnionymi ze względu na podtypy ADHD ($p > 0,05$).

PODGRUPY Z UWZGLĘDNIENIEM PODZIAŁU NA PŁEĆ

Nie analizowano asocjacji allelowych pomiędzy polimorfizmami badanych genów a grupą badaną podzieloną ze względu na płeć.

Tabela 94. Istotnie statystyczna różnica w występowaniu genotypów polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2* pomiędzy chłopcami z ADHD a chłopcami z grupy kontrolnej

	<i>DRD2</i> rs1800497 GG	<i>DRD2</i> rs1800497 GA	<i>DRD2</i> rs1800497 AA	Razem	p
	N	N	N	N	
Kontrola	37 (48,7)	29 (38,2)	10 (13,2)	76	p = 0,003
ADHD	100 (69,0)	40 (27,6)	5 (3,4)	145	
Ogół	137 (62,0)	69 (31,2)	15 (6,8)	221	

% – wartości w nawiasach; test Fishera-Freemana-Haltona

Tabela 95. Istotnie statystyczna różnica w występowaniu genotypów polimorfizmu 48VNTR genu *D4* pomiędzy chłopcami z ADHD a chłopcami z grupy kontrolnej

	<i>DRD4</i> 48VNTR 24	<i>DRD4</i> 48VNTR 34	<i>DRD4</i> 48VNTR 44	<i>DRD4</i> 48VNTR 47	Razem	p
	N	N	N	N	N	
Kontrola	4 (10,0)	1 (2,5)	30 (75,0)	5 (12,5)	40	p = 0,043
ADHD	18 (15,3)	8 (6,8)	58 (49,1)	34 (28,8)	118	
Ogół	22 (13,9)	9 (5,7)	88 (55,7)	39 (24,7)	158	

% – wartości w nawiasach ; test Fishera-Freemana-Haltona

Analizowano różnicę w częstości występowania poszczególnych genotypów badanych polimorfizmów genów u pacjentów z grupy badanej i kontrolnej z uwzględnieniem podziału na płeć. Stwierdzono istotnie statystyczną różnicę w występowaniu genotypów polimorfizmów 48VNTR genu *DRD4* oraz rs1800497 genu *DRD2* u mężczyzn z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 94 i 95. Nie stwierdzono różnicy dla pozostałych badanych polimorfizmów ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również różnicy w występowaniu poszczególnych genotypów u kobiet z grupy badanej i kontrolnej dla wszystkich badanych polimorfizmów genów ($p > 0,05$).

6.8.2. BADANE POLIMORFIZMY GENÓW A TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE

Oceniano związek wybranych zaburzeń funkcji poznawczych ocenianych testami neuropsychologicznymi z poszczególnymi polimorfizmami badanych genów. Aby wykluczyć wpływ rozpoznania na wykonywanie wybranych testów analizę prowadzono osobno dla grupy badanej i kontrolnej.

6.8.2.1. *DRD2* rs1800497

Ze względu na niewielką liczebność pacjentów z ADHD posiadających genotyp AA (< 5 dla wszystkich testów) obliczenia wykonywano łącznie dla chorych z genotypem GA i AA.

Tabela 96. Analiza zależności polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2* z czasem wykonania, ilością błędnych i poprawnych odpowiedzi w teście CPT w grupie badanej i kontrolnej

	GG	GA	AA	Razem	CPT czas	CPT błędy	CPT poprawne
	N	N	N	N	p	p	p
Kontrola	83	46	13	142	0,018	> 0,05	> 0,05
	GG	GA+AA		CPT czas	CPT błędy	CPT poprawne	
	N	N	N	p	p	p	
ADHD	77	31	108	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Kontrola: test: Kruskala-Wallis; ADHD: test U Manna-Whitneya

Tabela 97. Związek polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2* z czasem wykonania testu CPT przez osoby z grupy kontrolnej

CPT czas kontrola	N (142)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
GG	83	756,94	121,12	0,018*	1,000	0,034	0,016
GA	46	755,76	115,61				
AA	13	672,08	76,73				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu ze średnim czasem reakcji w teście CPT w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Średni czas reakcji osób z genotypem AA był istotnie krótszy niż u osób z pozostałymi genotypami. Nie wykazano takiego związku z ilością popełnianych błędów i poprawnych odpowiedzi w grupie kontrolnej oraz wykonywaniem testu CPT przez pacjentów z ADHD ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 96 i 97.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem próby Stroopa, testu TMT A i B, zadania fluencji fonologicznej oraz kategoryalnej, testu WCST, MFFT oraz ROCF w grupie badanej, a także kontrolnej (test Kruskala-Wallisa, $p > 0,05$).

6.8.2.2. *DRD2* rs1799732

Ze względu na niewielką liczebność osób posiadających genotyp delC/delC (< 5 dla wszystkich testów) obliczenia wykonywano łącznie dla osób z genotypem insC/delC i delC/delC.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem wszystkich zastosowanych testów zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej (test Manna-Whitneya, $p > 0,05$).

6.8.2.3. *DRD3* rs6280

Tabela 98. Analiza zależności polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* z czasem wykonania oraz ilością błędów popełnionych w części A próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	TT	TC	CC	Razem	StroopA czas	StroopA błędy
	N	N	N	N	p	p
ADHD	79	56	10	145	0,045	$> 0,05$
Kontrola	67	65	14	146	$> 0,05$	$> 0,05$

Test: Kruskala-Wallisa

Tabela 99. Związek polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* z czasem wykonania części A próby Stroopa przez pacjentów z ADHD

StroopA czas ADHD	N (145)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
TT	79	103,42	35,10	0,045*	1,000	0,074	0,040
TC	56	114,77	59,42				
CC	10	77,90	21,91				

Test: Kruskala-Wallisa*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono związek polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* z czasem wykonania części A próby Stroopa przez pacjentów z ADHD ($p < 0,05$). Osoby z genotypem CC istotnie krócej wykonywały test w porównaniu z osobami z genotypem TC. Wyniki przedstawiono w tabelach 98 i 99. Nie stwierdzono takiego związku z ilością błędów popełnianych

przez pacjentów w tej części próby Stroopa oraz z wykonywaniem części A próby Stroopa przez osoby z grupy kontrolnej, a części B przez obie grupy ($p > 0,05$).

Tabela 100. Analiza zależności polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* z czasem wykonania oraz ilością błędów popełnionych w części C próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	TT	TC	CC	Razem	Stroop C czas	StroopC błędy
	N	N	N	N	p	p
ADHD	77	51	8	136	0,007	> 0,05
Kontrola	67	65	14	146	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 101. Związek polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* z czasem wykonania części C próby Stroopa przez pacjentów z ADHD

StroopC czas ADHD	N (145)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
TT	77	154,12	53,49	0,007*	1,000	0,006	0,009
TC	51	154,63	68,28				
CC	8	106,12	19,44				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Wykazano również związek badanego polimorfizmu genu z czasem wykonywania części C próby Stroopa przez pacjentów z ADHD ($p < 0,05$). Pacjenci z genotypem CC istotnie krócej wykonywali test w porównaniu z pacjentami posiadającymi pozostałe genotypy. Wyniki przedstawiono w tabelach 100 i 101. Nie stwierdzono takiego związku z ilością błędów popełnianych w części C próby Stroopa przez pacjentów z ADHD oraz wykonywaniem tej części próby przez osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,05$).

Tabela 102. Związek polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* ze wskaźnikiem interferencji dla czasu w próbie Stroopa wykonanej przez pacjentów z ADHD

Wskaźnik interferencji czas ADHD	N (136)	Średnia	SD	p	p1v 2	p1v 3	p2 v3
TT	77	50,45	31,21	p = 0,036*	1,000	0,035	0,038
TC	51	53,51	48,31				
CC	8	28,12	9,08				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Pacjenci z rozpoznaniem ADHD różnili się także wskaźnikami interferencji dla czasu ($p < 0,05$). Pacjenci z genotypem CC osiągnęli istotnie niższe wyniki w porównaniu z pacjentami z pozostałymi genotypami. Wyniki przedstawiono w tabeli 102. Nie stwierdzono takich różnic wśród osób zdrowych ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, części A i B testu TMT, zadania fluencji fonologicznej oraz kategoryalnej, testu WCST, MFFT oraz ROCF w grupie badanej, a także kontrolnej (test Kruskala-Wallisa, $p > 0,05$).

6.8.2.4. *DRD4* rs1800955

Tabela 103. Analiza zależności polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* z czasem wykonania oraz ilością błędów popełnionych w części A próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT	TT	Razem	StroopA czas	StroopA błędy
	N	N	N	N	p	p
ADHD	30	71	44	145	0,031	> 0,05
Kontrola	22	78	38	138	0,049	> 0,05

Test: Kruskala-Wallisa

Tabela 104. Związek polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* z czasem wykonania części A próby Stroopa przez pacjentów z ADHD

StroopA czas ADHD	N (145)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	30	89,77	29,39	0,031*	0,030	0,109	1,000
CT	71	112,39	55,21				
TT	44	103,29	32,19				

Test: Kruskala-Wallisa*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Tabela 105. Związek polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* z czasem wykonania części A próby Stroopa przez osoby z grupy kontrolnej

StroopA czas kontrola	N (138)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	22	95,50	35,06	0,049	1,000	0,655	0,042
CT	78	86,86	16,70				
TT	38	97,00	20,81				

Test: Kruskala-Wallisa*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono związek polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* z czasem wykonywania części A próby Stroopa w grupie badanej oraz kontrolnej ($p < 0,05$). Pacjenci posiadający genotyp CC istotnie szybciej wykonywali tę część badania w porównaniu z pacjentami z genotypem CT. Natomiast osoby z grupy kontrolnej posiadający genotyp CT znacznie szybciej wykonywały test z porównaniu z osobami z genotypem TT. Nie wykazano takiego związku z ilością popełnianych błędów w obu grupach ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 103–105. Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu

z wykonywaniem części B i C próby Stroopa zarówno przez pacjentów, jak i osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,050$).

Tabela 106. Analiza zależności polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* ze zmiennymi testu WCST w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT	TT	razem	PE	NPE	CONCEPT	CC	TRIALS
	N	N	N	N	p	p	p	p	p
ADHD	19	48	35	102	> 0,05	> 0,05	0,020	> 0,05	> 0,05
Kontrola	22	73	37	132	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 107. Związek polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* ze zmienną CONCEPT testu WCST w grupie badanej

CONCEPT ADHD	N (102)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	19	53,16	21,62	0,020*	1,000	0,030	0,098
CT	48	58,64	18,36				
TT	35	67,48	13,05				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono również związek badanego polimorfizmu ze wskaźnikiem CONCEPT testu WCST w grupie badanej ($p < 0,05$). W uzyskiwanych wynikach znacznie różnili się pacjenci z genotypem CC i TT. Nie wykazano różnicy dla pozostałych zmiennych w grupie badanej, a także związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu przez osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 106 i 107.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, części A i B testu TMT, zadania fluencji fonologicznej oraz kategoryjnej, testu MFFT oraz ROCF w grupie badanej, a także w kontrolnej (test Kruskala-Wallis, $p > 0,05$).

6.8.2.5. *DRD4* 48VNTR

Tabela 108. Analiza zależności polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* z czasem wykonania i ilością popełnionych błędów w części B próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	24	34	44	47	razem	StroopB czas	StroopB błędy
	N	N	N	N	N	p	p
ADHD	20	8	55	36	119	> 0,05	0,013
kontrola	9	2	57	16	84	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 109. Związek polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* z ilością błędów popełnianych przez pacjentów w części B próby Stroopa

StroopB błędy ADHD	N (119)	Średnia	SD	p	p 24v34	p 24v44	p 24v47	p 34v44	p 34v47	p 44v47
24	20	0,40	1,05	0,002	0,005	0,004	0,002	0,282	0,689	0,431*
34	8	1,87	1,64							
44	55	1,78	2,95							
47	36	1,22	1,31							

Test Fishera-Freemana-Haltona; różnice pomiędzy powtórzeniami: test Fishera, test χ^2 *

Stwierdzono związek polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* z ilością popełnianych przez pacjentów z ADHD błędów w części B próby Stroopa ($p < 0,05$). Pacjenci z 24 powtórzeniami popełniali znacznie mniej błędów w porównaniu z chorymi posiadającymi pozostałe powtórzenia. Nie wykazano związku badanego polimorfizmu genu z czasem wykonania przez pacjentów tej części próby oraz wykonywaniem części B próby Stroopa przez osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 108 i 109.

Tabela 110. Analiza zależności polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* ze zmiennymi testu FF w grupie badanej i kontrolnej

	24	34	44	47	Razem	FF liczba słów	FF liczba poprawnych	FF liczba perseweracji	FF słowa niezgodne
	N	N	N	N	N	p	p	p	p
ADHD	20	9	58	36	123	> 0,05	> 0,05	0,027	> 0,05
Kontrola	9	2	57	16	84	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 111. Związek polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* z liczbą perseweracji w teście FF w grupie badanej

FF liczba perseweracji	N (123)	Średnia	SD	p	p 24v34	p 24v44	p 24v47	p 34v44	p 34v47	p 44v47
24	20	0,50	0,76	0,027*	0,422	0,233	0,186	0,039	0,027	0,789
34	9	1,22	1,48							
44	58	0,36	0,97							
47	36	0,17	0,38							

Test: Kruskala-Wallis*, różnice pomiędzy powtórzeniami: test Fishera

Stwierdzono związek polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* z ilością perseweracji w zadaniu FF pacjentów w grupie badanej ($p < 0,05$). U pacjentów z 34 powtórzeniami badanego polimorfizmu genu istotnie częściej stwierdzano perseweracje w porównaniu z chorymi z 44 i 47 powtórzeniami. Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z pozostałymi zmiennymi FF w grupie badanej, a także z ocenianymi wskaźnikami testu w grupie kontrolnej ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 110 i 111.

Tabela 112. Analiza zależności polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* ze zmiennymi testu FK w grupie badanej i kontrolnej

	24	34	44	47	razem	FK liczba słów	FK liczba poprawnych	FK liczba perseweracji	FK słowa niezgodne
	N	N	N	N	N	p	p	p	p
ADHD	21	9	58	36	124	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Kontrola	9	2	57	16	84	0,045	0,033	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 113. Związek polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* z liczbą słów podanych przez osoby zdrowe w teście FK

FK liczba słów kontrola	N (84)	Średnia	SD	p	p 24v34	p 24v44	p 24v47	p 34v44	p 34v47	p 44v47
24	9	7,56	3,13	0,045*	1,000	0,224	0,029	1,000	1,000	0,776
34	2	11,0	2,83							
44	57	10,82	5,22							
47	16	12,69	4,47							

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między powtórzeniami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Tabela 114. Związek polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* z liczbą słów poprawnych podanych przez osoby z grupy kontrolnej w teście FK

FK liczba poprawnych kontrola	N (84)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p1v4	p2v3	p2v4	p3v4
24	9	6,67	3,32	0,033*	1,000	0,144	0,021	1,000	1,000	0,901
34	2	11,00	2,83							
44	57	10,35	4,94							
47	16	12,12	4,42							

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między powtórzeniami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu z liczbą słów oraz słów poprawnych w teście FK w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z 24 powtórzeniami podały mniej słów i mniej słów poprawnych z kategorią w porównaniu z osobami z 47 powtórzeniami. Nie wykazano takiego związku z liczbą perseweracji oraz słów niezgodnych z kategorią w grupie kontrolnej, a także z wykonywaniem testu FK przez pacjentów z ADHD ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 112–114.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu z wykonywaniem testu CPT, części A i C próby Stroopa, testu TMT A i B, WCST, MFFT oraz ROCF w grupie badanej, a także w kontrolnej (test Kruskala-Wallis, test Fishera-Freemana-Haltona, $p > 0,05$).

6.8.2.6. SLC6A3/DAT rs27072

Ze względu na niewielką liczebność grupy osób posiadających genotyp TT (< 5 dla wszystkich testów) obliczenia wykonywano łącznie dla osób z genotypem CT i TT.

Tabela 115. Analiza zależności polimorfizmu rs27072 genu *DAT* z liczbą punktów uzyskanych podczas rysowania kopii i reprodukcji figury Reya, a także czasem ich rysowania w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT+TT	Razem	K czas		CC	CT+TT	Razem	K PKT
	N	N	N	p		N	N	N	p
ADHD	44	26	70	> 0,05	ADHD	45	26	71	> 0,05
Kontrola	75	36	111	> 0,05	Kontrola	91	42	133	> 0,05
	CC	CT+TT	Razem	R czas		CC	CT+TT	Razem	R PKT
	N	N	N	p		N	N	N	p
ADHD	44	26	70	> 0,05	ADHD	44	26	70	> 0,05
Kontrola	67	28	95	0,038	Kontrola	91	42	133	> 0,05

Test U Manna-Whitneya

Tabela 116. Związek polimorfizmu rs27072 genu *DAT* z czasem wykonania reprodukcji z pamięci figury Reya przez osoby z grupy kontrolnej

R czas kontrola	N (145)	Średnia	SD	p
CC	67	1,90	0,93	0,038
CT+TT	28	2,27	0,74	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu z czasem wykonywania reprodukcji z pamięci figury Reya w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z genotypem CC istotnie krócej rysowały figurę w tej części badania w porównaniu z osobami posiadającymi pozostałe genotypy. Wyniki przedstawiono w tabelach 115 i 116. Nie wykazano takiego związku dla pozostałych zmiennych w grupie kontrolnej oraz z wykonywaniem testu przez pacjentów z ADHD ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, próby Stroopa, części A i B testu TMT, zadania fluencji fonologicznej oraz kategorialnej, testu WCST oraz MFFT w grupie badanej, a także kontrolnej (test Manna-Whitneya, $p > 0,05$).

6.8.2.7. SLC6A3/DAT rs463379

Ze względu na niewielką liczebność pacjentów z ADHD posiadających genotyp CC (< 5) obliczenia wykonywano łącznie dla chorych z genotypem GC i CC. W przypadku

ROCF ze względu na niewielką liczebność zarówno pacjentów z ADHD, jak i osób z grupy kontrolnej posiadających genotyp CC (< 5) obliczenia wykonywano w obu grupach łącznie dla dzieci z genotypem GC i CC.

Tabela 117. Analiza zależności polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z czasem wykonania oraz ilością błędów popełnionych w części A próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	GG	GC	CC	Razem	StroopA czas	StroopA błędy
	N	N	N	N	p	p
Kontrola	82	60	6	148	> 0,05	> 0,05
	GG		GC+CC	Razem	StroopA czas	StroopA błędy
	N		N	N	p	p
ADHD	81		65	146	> 0,05	0,012

Kontrola: test: Kruskala-Wallis; ADHD: test U Manna-Whitneya

Tabela 118. Związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z ilością błędów popełnionych przez pacjentów w części A próby Stroopa

StroopA błędy ADHD	N (146)	Średnia	SD	p
GG	81	2,54	3,25	0,012
GC+CC	65	4,05	4,67	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z ilością błędów popełnianych przez chorych w części A próby Stroopa. Pacjenci z genotypem GG popełniali istotnie mniej błędów w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Wyniki przedstawiono w tabelach 117 i 118. Nie wykazano takiego związku z czasem wykonywania części A próby Stroopa przez pacjentów z ADHD oraz wykonywaniem części A tej próby przez osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,05$).

Tabela 119. Analiza zależności polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z czasem wykonania oraz ilością błędów popełnionych w części B próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	GG	GC	CC	razem	StroopB czas	StroopB błędy
	N	N	N	N	p	p
kontrola	82	60	6	148	> 0,05	0,020
	GG		GC+CC	razem	StroopB czas	StroopB błędy
	N		N	N	p	p
ADHD	79		62	141	> 0,05	0,033

Kontrola: test: Kruskala-Wallis; ADHD: test U Manna-Whitneya

Tabela 120. Związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z ilością błędów popełnionych przez osoby z grupy kontrolnej w części B próby Stroopa

StroopB błędy kontrola	N (148)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
GG	82	0,43	0,72	0,020* 0,035**	0,950 0,950**	0,010 0,016**	0,11 0,017**
GC	60	0,45	0,89				
CC	6	1,33	1,03				

Test: Kruskala-Wallisa*; różnice w podgrupach: test Fishera-Freemana-Haltona**, test U dla frakcji

Tabela 121. Związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z ilością błędów popełnionych przez pacjentów z ADHD w części B próby Stroopa

StroopB błędy ADHD	N (146)	Średnia	SD	p
GG	79	0,97	1,43	0,033
GC+CC	62	1,98	3,29	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono również związek badanego polimorfizmu genu *DAT* z ilością błędów popełnianych przez osoby z grupy kontrolnej w części B próby Stroopa. W zastosowanym teście Kruskala-Wallisa stwierdzono znaczącą różnicę w ilości popełnianych błędów przez osoby z grupy kontrolnej w zależności od posiadanego genotypu, $p = 0,020$, jednak nie udało się wykryć różnic, $p > 0,05$. Dlatego zastosowano test Fishera-Freemana-Haltona oraz test U dla frakcji. Stwierdzono, że osoby z genotypem CC popełniały istotnie więcej błędów w porównaniu z dziećmi posiadającymi genotyp GG i GC. Nie wykazano takiego związku z czasem wykonywania części B próby Stroopa przez osoby z grupy kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabelach 119 i 120.

Stwierdzono również, że osoby z grupy badanej popełniają istotnie mniej błędów w przypadku posiadania genotypu GG w porównaniu z pacjentami z pozostałymi genotypami ($p < 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabeli 119 i 121. Nie wykazano natomiast związku badanego polimorfizmu z czasem wykonywania przez chorych części B próby Stroopa ($p > 0,05$).

Tabela 122. Analiza zależności polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z czasem wykonania oraz ilością błędów popełnionych w części C próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	GG	GC	CC	Razem	StroopC czas	StroopC błędy
	N	N	N	N	p	p
Kontrola	82	60	6	148	$> 0,05$	$> 0,05$
	GG		GC+CC	Razem	StroopC czas	StroopC błędy
	N		N	N	p	p
ADHD	76		61	137	0,009	0,009

Kontrola: test: Kruskala-Wallisa; ADHD: test U Manna-Whitneya

Tabela 123. Związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z czasem wykonania części C próby Stroopa przez pacjentów z ADHD

StroopC czas ADHD	N (137)	Średnia	SD	p
GG	76	139,89	48,06	0,009
GC+CC	61	166,18	67,61	

Test U Manna-Whitneya

Tabela 124. Związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z ilością błędów popełnionych w części C próby Stroopa przez pacjentów z ADHD

StroopC błędy ADHD	N (137)	Średnia	SD	p
GG	76	6,84	5,62	0,009
GC+CC	61	10,11	8,54	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono też związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z ilością błędów popełnianych przez chorych oraz czasem wykonywania części C próby Stroopa. Pacjenci z genotypem GG popełniali istotnie mniej błędów oraz wykonywali tę część próby Stroopa w znacznie krótszym czasie w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Nie wykazano związku badanego polimorfizmu z wykonywaniem części C próby Stroopa przez osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,05$). Wyniki przedstawiono w tabelach 122–124.

Tabela 125. Analiza zależności polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z czasem wykonania oraz ilością punktów uzyskanych podczas rysowania kopii figury Reya w grupie badanej i kontrolnej

	GG	GC+CC	razem	K czas		GG	GC+CC	Razem	K PKT
	N	N	N	p		N	N	N	p
ADHD	40	31	71	$> 0,05$	ADHD	40	32	72	$> 0,05$
kontrola	61	50	111	$> 0,05$	kontrola	73	60	133	0,042

Test U Manna-Whitneya

Tabela 126. Związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z ilością punktów uzyskanych podczas rysowania kopii figury Reya przez osoby z grupy kontrolnej

K PKT kontrola	N (133)	Średnia	SD	p
GG	73	28,34	6,63	0,042
GC+CC	60	30,58	5,77	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu z liczbą punktów uzyskanych podczas rysowania kopii w teście ROCF (K PKT) w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z genotypem GG uzyskiwały istotnie mniej punktów w porównaniu z pozostałymi

osobami. Wyniki przedstawiono w tabelach 125 i 126. Nie wykazano związku z innymi ocenianymi zmiennymi w grupie kontrolnej oraz z wykonywaniem testu ROCF w grupie badanej ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, części A i B testu TMT, zadania fluencji fonologicznej oraz kategorialnej, testu WCST oraz MFFT w grupie badanej oraz kontrolnej (test Manna-Whitneya lub Kruskala-Wallis, $p > 0,05$).

6.8.2.8. DAT VNTR

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem wszystkich zastosowanych testów zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej ($p > 0,05$).

6.8.2.9. COMT rs4680

Tabela 127. Analiza zależności polimorfizmu rs4680 genu *COMT* ze średnim czasem reakcji, ilością błędnych i poprawnych odpowiedzi w teście CPT w grupie badanej i kontrolnej

	AA (Val/Val)	AG (Val/Met)	GG (Met/Met)	Razem	CPT czas	CPT błędy	CPT poprawne
	N	N	N	N	p	p	p
ADHD	21	60	27	108	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Kontrola	33	63	47	143	$> 0,05$	0,037	0,026

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 128. Związek polimorfizmu rs4680 genu *COMT* z ilością błędów popełnionych w teście CPT przez osoby z grupy kontrolnej

CPT błędy kontrola	N (143)	Średnia	SD	p	p1v 2	p1v 3	p2v 3
AA (Val/Val)	33	17,03	17,63	0,037*	1,000	0,487	0,031
AG (Val/Met)	63	18,63	17,71				
GG (Met/Met)	47	12,06	12,24				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Tabela 129. Związek polimorfizmu rs4680 genu *COMT* z ilością poprawnych odpowiedzi udzielonych przez osoby z grupy kontrolnej podczas wykonywania testu CPT

CPT poprawne kontrola	N (143)	Średnia	SD	p	p1v 2	p1v 3	p2v 3
AA (Val/Val)	33	40,57	6,62	0,026*	1,000	0,160	0,030
AG (Val/Met)	63	40,35	6,88				
GG (Met/Met)	47	43,34	4,19				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu z ilością błędów oraz poprawnych odpowiedzi udzielanych w teście CPT przez osoby z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby posiadające genotyp AG popełniały istotnie więcej błędów i udzielały znacznie mniej poprawnych odpowiedzi w porównaniu z osobami posiadającymi genotyp GG. Wyniki przedstawiono w tabelach 127–129. Nie wykazano takiego związku ze średnimi czasami reakcji osób z grupy kontrolnej oraz wykonywaniem całego testu przez pacjentów z ADHD ($p > 0,05$).

Tabela 130. Analiza zależności polimorfizmu rs4680 genu *COMT* ze zmiennymi testu fluencji fonologicznej w grupie badanej i kontrolnej

	AA (Val/Val)	AG (Val/Met)	GG (Met/Met)	Razem	FF liczba słów	FF liczba poprawnych	FF liczba perseweraacji	FF słowa niezgodne
	N	N	N	N	p	p	p	p
ADHD	31	82	34	147	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Kontrola	35	69	44	148	0,006	0,002	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 131. Związek polimorfizmu rs4680 genu *COMT* z liczbą słów podanych przez osoby z grupy kontrolnej podczas wykonywania testu FF

FF liczba słów kontrola	N (148)	Średnia	SD	p	p1v 2	p1v 3	p2v 3
AA (Val/Val)	35	8,40	3,05	0,006*	0,129	0,005	0,378
AG (Val/Met)	69	9,91	3,37				
GG (Met/Met)	44	11,11	3,80				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Tabela 132. Związek polimorfizmu rs4680 genu *COMT* z liczbą słów poprawnych podanych przez osoby z grupy kontrolnej podczas wykonywania testu FF

FF liczba poprawnych kontrola	N (148)	Średnia	SD	p	p1v 2	p1v 3	p2v 3
AA (Val/Val)	35	7,94	3,11	0,002*	0,109	0,001	0,182
AG (Val/Met)	69	9,33	3,30				
GG (Met/Met)	44	10,84	3,80				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono również związek badanego polimorfizmu genu z ilością słów i słów poprawnych użytych w zadaniu FF przez osoby z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z genotypem GG (Met/Met) osiągały znacznie lepsze wyniki dla powyższych zmiennych w porównaniu z osobami posiadającymi genotyp AA (Val/Val). Wyniki przedstawiono w tabelach 130–132. Nie stwierdzono takiego związku z liczbą perseweraacji oraz słów niezgodnych w grupie kontrolnej, a także z wykonywaniem testu przez pacjentów z ADHD ($p > 0,05$).

Tabela 133. Analiza zależności polimorfizmu rs4680 genu *COMT* ze zmiennymi testu fluencji kategoryjnej w grupie badanej i kontrolnej

	AA (Val/Val)	AG (Val/Met)	GG (Met/Met)	Razem	FK liczba słów	FK liczba poprawnych	FK liczba perseweracji	FK słowa niezgodne
	N	N	N	N	p	p	p	p
ADHD	31	82	35	148	> 0,05	> 0,05	0,022	> 0,05
Kontrola	35	69	44	148	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 134. Związek polimorfizmu rs4680 genu *COMT* z liczbą perseweracji podanych przez pacjentów z ADHD podczas testu FK

FK liczba perseweracji ADHD	N (148)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
AA (Val/Val)	31	0,16	0,52	0,022* 0,019**	0,137 0,179**	0,251 0,335**	0,012 0,012**
AG (Val/Met)	82	0,27	0,54				
GG (Met/Met)	35	0,03	0,17				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice pomiędzy podgrupami: test Fishera-Freemana-Haltona**, test U dla frakcji

Wykazano związek badanego polimorfizmu genu z liczbą perseweracji w zadaniu FK w grupie badanej ($p < 0,05$). U chorych posiadających genotyp GG (Met/Met) stwierdzano znacznie mniej perseweracji w porównaniu z pacjentami z genotypem AG (Val/Met). Wyniki przedstawiono w tabelach 133 i 134. Nie stwierdzano takiego związku z liczbą słów, słów poprawnych oraz niezgodnych w grupie badanej, a także z wykonywaniem testu przez osoby z grupy kontrolnej ($p > 0,05$).

Tabela 135. Analiza zależności polimorfizmu rs4680 genu *COMT* z czasem reakcji do uzyskania pierwszej odpowiedzi oraz ilością błędów w teście Kagana w grupie badanej i kontrolnej

	AA (Val/Val)	AG (Val/Met)	GG (Met/Met)	Razem	Kagan czas	Kagan błędy
	N	N	N	N	p	p
ADHD	25	63	31	119	> 0,05	> 0,05
Kontrola	35	69	49	153	> 0,05	0,003

Test: Kruskala-Wallis

Stwierdzono także związek badanego polimorfizmu genu z ilością błędów w teście Kagana w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z genotypem GG (Met/Met) popełniały znacznie mniej błędów w porównaniu z dziećmi posiadającymi genotyp AG (Val/Met). Wyniki przedstawiono w tabelach 135 i 136. Nie wykazano takiego związku ze średnim czasem reakcji do uzyskania pierwszej odpowiedzi i wskaźnikiem WIM w grupie kontrolnej oraz wykonywaniem testu przez pacjentów z grupy badanej ($p > 0,05$).

Tabela 136. Związek polimorfizmu rs4680 genu *COMT* z ilością błędów popełnionych przez osoby z grupy kontrolnej w teście Kagana

Kagan błędy kontrola	N (153)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
AA (Val/Val)	35	6,97	4,30	0,003*	1,000	0,143	0,003
AG (Val/Met)	69	7,54	3,98				
GG (Met/Met)	49	5,10	4,38				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem próby Stroopa, części A i B testu TMT, testu WCST oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej (test Kruskala-Wallis, $p > 0,05$).

6.8.2.10. *SNAP25* rs363039

Tabela 137. Analiza zależności polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z czasem wykonania testu TMT A w grupie badanej i kontrolnej

	GG	GA	AA	Razem	TMT A
	N	N	N	N	p
ADHD	58	69	17	144	> 0,05
Kontrola	49	69	30	148	0,039

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 138. Związek polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z czasem wykonania testu TMT A przez osoby z grupy kontrolnej

TMT A kontrola	N (148)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
GG	49	37,96	11,49	0,039*	0,035	1,000	0,708
GA	69	46,11	16,47				
AA	30	41,67	12,99				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu z czasem wykonywania testu TMT A w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z grupy kontrolnej posiadające genotyp GG istotnie krócej wykonywały test w porównaniu z osobami z genotypem GA. Wyniki przedstawiono w tabelach 137 i 138. Nie wykazano takiego związku dla pozostałych wskaźników testu w grupie kontrolnej oraz dla wszystkich w grupie badanej ($p > 0,05$).

Tabela 139. Analiza zależności polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z typem wykonania kopii w teście ROCF w grupie badanej i kontrolnej

KKate ADHD	GG	GA	AA	Razem	KKate kontrola	GG	GA	AA	Razem
Konstrukcja	3 (11,5)	9 (23,7)	1 (12,5)	13	Konstrukcja	5 (11,9)	12 (19,0)	8 (28,6)	25
Szczegół	6 (23,1)	14 (36,8)	3 (37,5)	23	Szczegół	18 (42,9)	38 (60,3)	10 (35,7)	66
Kontur	7 (26,9)	8 (21,1)	2 (25,0)	17	Kontur	9 (21,4)	9 (14,3)	5 (17,8)	23
Zestawianie	6 (23,1)	4 (10,5)	0 (0,0)	10	Zestawianie	9 (21,4)	4 (6,3)	3 (10,7)	16
Pomieszanie elementów	3 (11,5)	2 (5,3)	2 (25,0)	7	Pomieszanie elementów	1 (2,4)	0 (0,0)	2 (7,1)	3
Redukcja	1 (3,8)	1 (2,6)	0 (0,0)	2	Redukcja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Bazgranie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0	Bazgranie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Ogół	26	38	8	72	Ogół	42	63	28	133

Test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,545$

Test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,047$

% – wartości w nawiasach

Tabela 140. Analiza zależności polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z typem kategorii w reprodukcji z pamięci figury w teście ROCF w grupie badanej i kontrolnej

RKate ADHD	GG	GA	AA	Razem	RKate kontrola	GG	GA	AA	Razem
Konstrukcja	3 (11,5)	8 (21,6)	0 (0,0)	11	Konstrukcja	6 (14,3)	10 (15,9)	9 (32,1)	25
Szczegół	3 (11,5)	12 (32,4)	5 (62,5)	20	Szczegół	12 (28,6)	25 (39,7)	6 (21,4)	43
Kontur	6 (23,1)	7 (18,9)	1 (12,5)	14	Kontur	10 (23,8)	15 (23,8)	9 (32,1)	34
Zestawianie	4 (15,4)	1 (2,7)	0 (0,0)	5	Zestawianie	3 (7,1)	6 (9,5)	0 (0,0)	9
Pomieszanie elementów	10 (38,5)	4 (10,8)	1 (12,5)	15	Pomieszanie elementów	9 (21,4)	6 (9,5)	2 (7,1)	17
Redukcja	0 (0,0)	3 (8,1)	0 (0,0)	3	Redukcja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Bazgranie	0 (0,0)	2 (5,4)	1 (12,5)	3	Bazgranie	2 (4,8)	1 (1,6)	2 (7,1)	5
Ogół	26	37	8	71	Ogół	42	63	28	133

Test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,015$

Test Fishera-Freemana-Haltona, $p = 0,162$

% – wartości w nawiasach

Oceniając związek badanego polimorfizmu z wykonywaniem testu ROCF stwierdzono zależność z typem wykonania kopii (KKate) w grupie kontrolnej oraz typem wykonania reprodukcji z pamięci (R Kate) w grupie badanej ($p < 0,05$). Wyniki przed-

stawiono w tabelach 139 i 140. Dla pozostałych zmiennych nie stwierdzono związku z badanym polimorfizmem genu ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono natomiast związku badanego polimorfizmu z wykonywaniem testu CPT, próby Stroopa, zadania fluencji fonologicznej i kategoryjnej, testu WCST, MFFT oraz części B testu TMT zarówno w grupie pacjentów z ADHD, jak i w grupie kontrolnej (test Kruskala-Wallisa, $p > 0,05$).

6.8.2.11. *SNAP25* rs363043

Tabela 141. Analiza zależności polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* ze średnim czasem reakcji, ilością błędnych i poprawnych odpowiedzi w teście CPT w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT	TT	Razem	CPT czas	CPT błędy	CPT poprawne
	N	N	N	N	p	p	p
ADHD	58	39	10	107	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Kontrola	73	58	11	142	0,017	> 0,05	> 0,05

Test: Kruskala-Wallisa

Tabela 142. Związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* ze średnim czasem reakcji osób z grupy kontrolnej w teście CPT

CPT czas kontrola	N (142)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	73	767,57	122,98	0,017*	0,398	0,019	0,182
CT	58	738,98	114,86				
TT	11	677,54	58,33				

Test: Kruskala-Wallisa*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

W grupie kontrolnej wykazano zależność badanego polimorfizmu genu ze średnim czasem reakcji w CPT ($p < 0,05$). Dzieci zdrowe posiadające genotyp CC wykazywały istotnie dłuższy czas reakcji niż homozygoty TT. Wyniki przedstawiono w tabelach 141 i 142. Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu z ilością błędów oraz poprawnych odpowiedzi w teście CPT ($p > 0,05$).

Tabela 143. Analiza zależności polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z czasem wykonania testu TMT B w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT	TT	razem	TMT B
	N	N	N	N	p
ADHD	69	50	12	131	0,037
kontrola	70	62	13	145	> 0,05

Test: Kruskala-Wallisa

Tabela 144. Związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z czasem wykonania testu TMT B przez pacjentów z ADHD

TMT B ADHD	N (131)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	69	130,58	77,24	0,037*	1,000	0,031	0,073
CT	50	124,42	68,99				
TT	12	82,33	36,67				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono również związek badanego polimorfizmu genu z czasem wykonywania testu TMT B w grupie badanej ($p < 0,05$). Pacjenci z genotypem CC wykonywali test istotnie dłużej niż homozygoty TT. Wyniki przedstawiono w tabelach 143 i 144. Nie stwierdzono takiej zależności dla pozostałych wskaźników TMT oraz dla wszystkich ocenianych wskaźników testu w grupie kontrolnej ($p > 0,05$).

Tabela 145. Analiza zależności polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* ze zmiennymi testu fluencji fonologicznej w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT	TT	Razem	FF liczba słów	FF liczba poprawnych	FF liczba perseweracji	FF słowa niezgodne
	N	N	N	N	p	p	p	p
ADHD	79	55	12	146	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Kontrola	71	63	13	147	> 0,05	> 0,05	> 0,05	0,042

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 146. Związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z ilością słów niezgodnych podanych przez osoby z grupy kontrolnej w teście FF

FF słowa niezgodne kontrolna	N (147)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	71	0,10	0,38	0,042*	0,602	0,013	0,042
CT	63	0,11	0,36				
TT	13	0,31	0,48				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: test U frakcji

Wykazano związek badanego polimorfizmu genu *SNAP25* z ilością słów niezgodnych w teście FF w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z grupy kontrolnej posiadające genotyp TT podawali istotnie więcej słów niezgodnych w porównaniu z osobami z genotypem CC i CT. Wyniki przedstawiono w tabelach 145 i 146. Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu FF w grupie badanej ($p > 0,05$).

Tabela 147. Analiza zależności polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z czasem reakcji do uzyskania pierwszej odpowiedzi oraz ilością błędów w teście MFFT w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT	TT	Razem	MFFT czas	MFFT błędy
	N	N	N	N	p	p
ADHD	62	46	10	118	> 0,05	> 0,05
Kontrola	76	63	13	152	> 0,05	0,028

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 148. Związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z ilością błędów popełnionych przez osoby z grupy kontrolnej w teście MFFT

MFFT błędy kontrola	N (152)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	76	6,55	4,57	0,028*	1,000	0,053	0,024
CT	63	6,05	3,69				
TT	13	9,46	4,43				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Tabela 149. Analiza zależności polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* ze wskaźnikiem WIM testu MFFT w grupie badanej i kontrolnej

	CC	CT	TT	Razem	MFFT WIM
	N	N	N	N	p
ADHD	63	48	10	121	> 0,05
Kontrola	71	63	13	147	0,010

Test: Kruskala-Wallis

Tabela 150. Związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* ze wskaźnikiem WIM testu MFFT w grupie kontrolnej

MFFT WIM kontrola	N (147)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
CC	71	-1,51	2,00	0,010*	0,336	0,120	0,009
CT	63	-1,90	1,92				
TT	13	-0,30	1,91				

Test: Kruskala-Wallis*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono również związek badanego polimorfizmu genu z ilością błędów popełnianych w teście MFFT przez osoby z grupy kontrolnej oraz obliczonym współ-

czynnikiem WIM ($p < 0,05$). Osoby z genotypem TT popełniały istotnie więcej błędów w porównaniu z osobami z genotypem CT. Osoby te różniły się również znacznie współczynnikiem WIM. Wyniki przedstawiono w tabelach 147–150. Nie stwierdzono takiego związku z czasem reakcji do uzyskania pierwszej odpowiedzi w grupie kontrolnej oraz wykonywaniem testu MFFT w grupie badanej ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem próby Stroopa, testu TMT A, zadania fluencji kategoryjnej, testu WCST oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej (test Kruskala-Wallisa, $p > 0,05$).

6.8.2.12. *SNAP25* rs363050

Tabela 151. Analiza zależności polimorfizmu rs363050 genu *SNAP25* z czasem wykonania testu TMT A w grupie badanej i kontrolnej

	AA	AG	GG	Razem	TMT A
	N	N	N	N	p
ADHD	49	61	33	143	> 0,05
Kontrola	37	76	34	147	0,004

Test: Kruskala-Wallisa

Tabela 152. Związek polimorfizmu rs363050 genu *SNAP25* z czasem wykonania testu TMT A w grupie kontrolnej

TMT A kontrola	N (147)	Średnia	SD	p	p1v2	p1v3	p2v3
AA	37	36,78	11,87	0,004*	0,008	1,000	0,061
AG	76	46,59	16,04				
GG	34	38,76	10,65				

Test: Kruskala-Wallisa*; różnice między podgrupami: testy porównań wielokrotnych (dwustronnych)

Stwierdzono związek polimorfizmu rs363050 genu *SNAP25* z czasem wykonywania testu TMT A w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby homozygotyczne AA istotnie krócej wykonywały test w porównaniu z osobami heterozygotycznymi AG. Wyniki przedstawiono w tabelach 151 i 152. Nie wykazano takiej zależności w grupie badanej ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, próby Stroopa, testu TMT B, zadania fluencji fonologicznej i kategoryjnej, testu WCST, MFFT oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej (test Kruskala-Wallisa, $p > 0,05$).

6.8.2.13. *5HTR2A* rs17288723

Ze względu na niewielką liczebność grupy osób posiadających genotyp CC (< 5 dla wszystkich testów) obliczenia wykonywano łącznie dla osób z genotypem CT i CC.

Tabela 153. Analiza zależności genu *5HTR2A* rs17288723 z czasem wykonania oraz ilością błędów w części B próby Stroopa w grupie badanej i kontrolnej

	TT	CT+CC	Razem	StroopB czas	StroopB błędy
	N	N	N	p	p
ADHD	103	38	141	0,035	> 0,05
Kontrola	116	30	146	> 0,05	> 0,05

Test U Manna-Whitneya

Tabela 154. Związek polimorfizmu rs17288723 genu *5HTR2A* z czasem wykonania części B próby Stroopa przez pacjentów z ADHD

StroopB czas ADHD	N (141)	Średnia	SD	p
TT	103	86,70	47,92	0,035
CT+CC	38	74,18	29,82	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu z czasem wykonania części B testu Stroopa ($p < 0,05$) w grupie badanej. Pacjenci z genotypem TT istotnie dłużej wykonywali tę część testu w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Wyniki przedstawiono w tabelach 153 i 154. Nie stwierdzono takiej zależności dla pozostałych zmiennych próby Stroopa ($p > 0,05$). Nie stwierdzono również związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem próby Stroopa w grupie kontrolnej ($p > 0,05$).

Tabela 155. Analiza zależności polimorfizmu rs17288723 genu *5HTR2A* z czasem wykonania oraz ilością błędów w teście MFFT w grupie badanej i kontrolnej

	TT	CT+CC	razem	MFFT czas	MFFT błędy
	N	N	N	p	p
ADHD	87	32	119	> 0,05	> 0,05
kontrola	121	30	151	> 0,05	0,038

Test U Manna-Whitneya

Tabela 156. Związek polimorfizmu rs17288723 genu *5HTR2A* z ilością błędów popełnionych przez osoby z grupy kontrolnej w teście MFFT

MFFT błędy kontrola	N (151)	Średnia	SD	p
TT	121	6,18	4,11	0,038
CT+CC	30	8,07	4,28	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono również związek badanego polimorfizmu genu z ilością popełnianych błędów w teście Kagana przez osoby z grupy kontrolnej ($p < 0,05$). Osoby z genotypem

TT popełniały istotnie mniej błędów w porównaniu z pozostałymi osobami. Wyniki przedstawiono w tabelach 155 i 156. Nie stwierdzono takiej zależności dla pozostałych zmiennych w grupie kontrolnej oraz dla wszystkich ocenianych wskaźników testu MFFT w grupie badanej ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonaniem testu CPT, części A i B testu TMT, zadania FF i FK, testu WCST oraz ROCF w grupie badanej oraz kontrolnej (test Manna-Whitneya, $p > 0,05$).

6.8.2.14. *BDNF* rs6265

Ze względu na niewielką liczebność grupy osób posiadających genotyp AA (< 5 dla wszystkich testów) obliczenia wykonywano łącznie dla osób z genotypem GA i AA.

Tabela 157. Analiza zależności polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* ze zmiennymi testu FK w grupie badanej i kontrolnej

	GG (Val/Val)	GA (Val/Met) + AA (Met/Met)	Razem	FK liczba słów	FK liczba poprawnych	FK liczba perseweracji	FK słowa niezgodne
	N	N	N	p	p	p	p
ADHD	106	41	147	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Kontrola	92	54	146	0,001	0,003	> 0,05	> 0,05

Test U Manna-Whitneya

Tabela 158. Związek polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* z liczbą słów w teście FK w grupie kontrolnej

FK liczba słów kontrola	N (146)	Średnia	SD	p
GG (Val/Val)	92	11,51	4,68	0,001
GA (Val/Met)+ AA (Met/Met)	54	9,15	3,75	

Test U Manna-Whitneya

Tabela 159. Związek polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* z liczbą słów poprawnych w teście FK w grupie kontrolnej

FK liczba poprawnych kontrola	N (146)	Średnia	SD	p
GG (Val/Val)	92	10,88	4,59	0,003
GA (Val/Met)+ AA (Met/Met)	54	8,72	3,82	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu z liczbą słów oraz liczbą słów poprawnych podanych przez osoby z grupy kontrolnej w teście fluencji kategoryjnej ($p < 0,05$). Osoby z genotypem GG (Val/Val) podały istotnie więcej słów oraz słów poprawnych z kategorią w porównaniu z pozostałymi osobami z grupy kontrolnej. Wyniki

przedstawiono w tabelach 157–159. Nie stwierdzono związku z pozostałymi zmiennymi testu FK ($p > 0,05$).

Tabela 160. Analiza zależności polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* z wskaźnikami testu WCST w grupie badanej i kontrolnej

	GG (Val/Val)	GA (Val/Met) +AA (Met/Met)	Razem	PE	NPE	CONCEPT	CC	TRIALS
	N	N	N	p	p	p	p	p
ADHD	77	26	103	> 0,05	0,012	0,032	0,043	> 0,05
kontrola	86	54	140	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Test U Manna-Whitneya

Tabela 161. Związek polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* ze zmienną NPE testu WCST w grupie badanej

NPE ADHD	N (103)	Średnia	SD	p
GG (Val/Val)	77	16,79	10,71	0,012
GA (Val/Met)+ AA (Met/Met)	26	11,31	4,50	

Test U Manna-Whitneya

Tabela 162. Związek polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* ze zmienną CONCEPT testu WCST w grupie badanej

CONCEPT ADHD	N (103)	Średnia	SD	p
GG (Val/Val)	77	57,79	19,43	0,032
GA (Val/Met)+ AA (Met/Met)	26	66,81	13,63	

Test U Manna-Whitneya

Tabela 163. Związek polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* ze zmienną CC testu WCST w grupie badanej

CC ADHD	N (103)	Średnia	SD	p
GG (Val/Val)	77	4,58	1,70	0,043
GA (Val/Met)+ AA (Met/Met)	26	5,35	1,16	

Test U Manna-Whitneya

Stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu z liczbą błędów nieperseweracyjnych, reakcji zgodnych z koncepcją logiczną oraz liczbą poprawnie ułożonych kategorii testu WCST w grupie badanej ($p < 0,05$). Pacjenci z genotypem GG (Val/Val) uzyskiwali

istotnie gorsze wyniki w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Wyniki przedstawiono w tabelach 160-163. Nie wykazano związku badanego polimorfizmu genu z pozostałymi wskaźnikami testu w grupie badanej oraz wykonywaniem testu WCST w grupie kontrolnej ($p > 0,05$).

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu *BDNF* z ocenianymi wskaźnikami testu CPT, próby Stroopa, części A i B testu TMT, testu MFFT, zadania fluencji fonologicznej oraz testu ROCF w grupie badanej i kontrolnej (test Manna-Whitneya, $p > 0,05$).

6.8.3. ANALIZA MOCY I ZGODNOŚĆ Z PRAWEM HARDY'EGO-WEINBERGA

Tabela 164. Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga (HWE) oraz analiza mocy badań asocjacyjnych poszczególnych polimorfizmów

Polimorfizm	HWE; p		Moc; %
	Pacjenci	Kontrola	
<i>DRD2</i> rs1800497	0,513	0,055	38,0
<i>DRD2</i> rs1799732	0,870	0,583	11,6
<i>DRD3</i> rs6280	0,914	0,694	21,2
<i>DRD4</i> rs1800955	0,885	0,092	5,5
<i>DRD4</i> 48VNTR	0,002	0,822	24,8
<i>DAT</i> rs27072	0,240	0,726	9,1
<i>DAT</i> rs463379	0,145	0,376	4,4
<i>DAT</i> VNTR	0,979	0,216	8,1
<i>COMT</i> rs4680	0,125	0,228	7,8
<i>SNAP25</i> rs363039	0,915	0,797	23,0
<i>SNAP25</i> rs363043	0,778	0,943	6,2
<i>SNAP25</i> rs363050	0,145	0,805	14,3
<i>5HRT2A</i> rs17288723	0,523	0,801	41,6
<i>BDNF</i> rs6265	0,670	0,609	18,2

Analiza mocy badań asocjacyjnych została wykonana dla każdego z wybranych czternastu polimorfizmów genów w oparciu o częstość badanych alleli, liczbę pacjentów z ADHD i osób z grupy kontrolnej. Dla ADHD przyjęto, jako najbardziej prawdopodobny model wielogenowy, w którym zakłada się interakcję czynników genetycznych i pozagenetycznych. W takim przypadku zakłada się ostrożny szacunek ryzyka zachorowania związanego z pojedynczym wariantem badanego genu na poziomie 1,5–4%. Są to założenia czysto teoretyczne, które mogą zostać zweryfikowane dopiero po faktycznym udowodnieniu związku danego wariantu genu z podwyższonym ryzykiem zachorowania. Im mniejszy jest wpływ badanego polimorfizmu na cechę, tym więcej osób należy zbadać, by ten związek zauważyć. Analiza mocy pozwala ocenić, czy użyta w konkretnym badaniu grupa jest wystarczająco duża, by z jej pomocą wychwycić właśnie efekt genu o stosunkowo małym wpływie na zachorowanie. Można w ten sposób oszacować,

jakie jest ryzyko odnotowania asocjacji fałszywie negatywnej tzn. sytuacji, w której ze względu na zbyt małą liczebność grupy badanej nie udaje się stwierdzić związku genu z chorobą, pomimo, że on faktycznie istnieje. Wartości mocy (w procentach) przytoczone w tabeli 164 dotyczą pacjentów i osób z grupy kontrolnej uczestniczących w badaniu, natomiast dla wyodrębnionych mniejszych podgrup pacjentów moc jest odpowiednio mniejsza. Ponieważ analiza grup o większej liczebności obarczona jest mniejszym ryzykiem błędu i pozwala na wyciągnięcie bardziej zdecydowanych wniosków, nie przytoczono wyników badań mocy w podgrupach pacjentów.

W każdym przypadku sprawdzono zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy’ego-Weinberga (HWE). Wartości przedstawiono w tabeli 164. Prawo Hardy’ego-Weinberga opisuje zależność pomiędzy częstością alleli i genotypów danego genu. Dla *locus* o dwu allelach: allelu *A* o częstości występowania *p* i allelu *a* o częstości występowania *q* proporcje genotypów są określone przez rozwinięcie kwadratu dwumianu:

$$(pA + qa)^2 = p^2 AA + 2pq Aa + q^2 aa.$$

Znając częstość allelu *p* można obliczyć częstość allelu *q*, gdyż

$$p + q = 1.$$

Powyższe prawo dotyczy sytuacji teoretycznej: dla rozmnażających się płciowo organizmów diploidalnych, których pokolenia nie zachodzą na siebie, nie dochodzi do mutacji, a populacja jest dostatecznie duża, by osobniki swobodnie się krzyżowały. Ponadto w danej grupie nie ma migracji, a badany *locus* nie podlega doborowi naturalnemu. W populacji spełniającej opisane powyżej warunki frekwencje alleli i genotypów pozostają stałe z pokolenia na pokolenie.

Ponieważ prawo Hardy’ego-Weinberga jest oparte na statystyce, to jedynie duże próby gwarantują minimalne odchylenia związane z przypadkowym doborem osobników. W małych populacjach, liczących poniżej 100 osób, prawdopodobieństwo zafałszowania stanu faktycznego dla danej populacji jest stosunkowo wysokie, wynikające z nielosowej selekcji osobników.

6.8.4. PODSUMOWANIE: TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE – POLIMORFIZMY GENÓW

Na rycinach 1–8 przedstawiono istotne statystycznie zależności analizowanych wskaźników testów neuropsychologicznych z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

TEST CIĄGŁEGO WYKONANIA (CPT)

	Czas	Odpowiedzi błędne	Odpowiedzi poprawne
ADHD	N.S.	N.S.	N.S.
Kontrola	<i>SNAP25</i> rs363043 <i>DRD2</i> rs1800497	<i>COMT</i> rs4680	<i>COMT</i> rs4680

Rycina 1. Istotne statystycznie zależności wskaźników testu CPT z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

METODA EKSPERYMENTALNA OPRACOWANA NA PODSTAWIE TESTU STROOPA

	A Czas	A Błędy	B Czas	B Błędy	C Czas	C Błędy	Wskaźnik interferencji czas	Wskaźnik interferencji błędy
ADHD	<i>DRD3</i> rs6280 <i>DRD4</i> rs1800955	<i>DAT</i> rs463379	<i>5HT2A</i> rs17288723	<i>DAT</i> rs463379 <i>DRD4</i> 48VNTR	<i>DRD3</i> rs6280 <i>DAT</i> rs463379	<i>DAT</i> rs463379	<i>DRD3</i> rs6280	N.S.
Kontrola	<i>DRD4</i> rs1800955	N.S.	N.S.	<i>DAT</i> rs463379	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Rycina 2. Istotne statystycznie zależności wskaźników próby Stroopa z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

TEST SORTOWANIA KART WISCONSIN (WCST)

	PE	NPE	CONCEPT	CC	TRIALS
ADHD	N.S.	<i>BDNF</i> rs6265	<i>BDNF</i> rs6265 <i>DRD4</i> rs1800955	<i>BDNF</i> rs6265	N.S.
Kontrola	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

Rycina 3. Istotne statystycznie zależności wskaźników testu WCST z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

TEST ŁĄCZENIA PUNKTÓW (TMT)

	Część A	Część B
ADHD	N.S.	<i>SNAP25</i> rs363043
Kontrola	<i>SNAP25</i> rs363039 <i>SNAP25</i> rs363050	N.S.

Rycina 4. Istotne statystycznie zależności wskaźników testu TMT z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

TEST PORÓWNYWANIA ZNANYCH KSZTAŁTÓW (MFFT)

	Czas	Odpowiedzi błędne	WIM
ADHD	N.S.	N.S.	N.S.
Kontrola	N.S.	<i>5HT2A</i> rs17288723 <i>SNAP25</i> rs363043 <i>COMT</i> rs4680	<i>SNAP25</i> rs363043

Rycina 5. Istotne statystycznie zależności wskaźników testu MFFT z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

TEST FIGURY ZŁOŻONEJ REY'A – OSTERRIETHA (ROCF)

	KPKT	K czas	RPKT	R czas	K Kate	R Kate
ADHD	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	<i>SNAP25</i> rs363039
Kontrola	<i>DAT</i> rs463379	N.S.	N.S.	<i>DAT</i> rs27072	<i>SNAP25</i> rs363039	N.S.

Rycina 6. Istotne statystycznie zależności wskaźników testu ROCF z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ - FLUENCJA FONOLOGICZNA (FF)

	Liczba słów	Liczba słów poprawnych	Liczba persewencji	Liczba słów niezgodnych
ADHD	N.S.	N.S.	<i>DRD4</i> 48VNTR	N.S.
Kontrola	<i>COMT</i> rs4680	<i>COMT</i> rs4680	N.S.	<i>SNAP25</i> rs363043

Rycina 7. Istotne statystycznie zależności wskaźników testu FF z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ - FLUENCJA KATEGORIALNA (FK)

	Liczba słów	Liczba słów poprawnych	Liczba persewencji	Liczba słów niezgodnych
ADHD	N.S.	N.S.	<i>COMT</i> rs4680	N.S.
Kontrola	<i>BDNF</i> rs6265 <i>DRD4</i> 48VNTR	<i>BDNF</i> rs6265 <i>DRD4</i> 48VNTR	N.S.	N.S.

Rycina 8. Istotne statystycznie zależności wskaźników testu FK z badanymi polimorfizmami genów kandydujących w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

7. Dyskusja

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) jest zaburzeniem neurorozwojowym rozpoczynającym się we wczesnym dzieciństwie, charakteryzującym się nasilonymi, niewspółmiernymi do wieku i poziomem funkcjonowania poznawczego objawami zaburzeń koncentracji uwagi, impulsywności i nadrucliwości. Objawy te są istotnie zróżnicowane w obrębie samej grupy, co znajduje odzwierciedlenie w wyróżnionych przez autorów klasyfikacji DSM-IV podtypach ADHD. Według wielu badaczy największe różnice pod względem prezentowanych objawów wykazują podtypy nieuważny i mieszany. Istotne różnice w częstości oraz nasileniu objawów występują również pomiędzy chłopcami i dziewczynkami z rozpoznaniem ADHD. Dodatkowo na obraz kliniczny zaburzenia może wpływać wiek dzieci, ponieważ funkcje poznawcze intensywnie rozwijają się w okresie dzieciństwa i adolescencji. Dlatego wyniki poszczególnych testów neuropsychologicznych analizowano również z uwzględnieniem podziału grupy badanej na podtypy ADHD, płeć oraz wiek dzieci. Dodatkowo odmienne deficyty różnych funkcji wykonawczych i procesów uwagi, a także faktu częstszego współwystępowania innych zaburzeń rozwojowych i problemów psychiatrycznych może zwiększać heterogenność grupy dzieci z ADHD, wyodrębnionej na podstawie objawów kryterialnych.

Średnie wieku pacjentów oraz osób z grupy kontrolnej nie różniły się między sobą. Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD stwierdzono istotne różnice w rozkładach wieku pomiędzy wyróżnionymi podgrupami. Pacjenci z ADHD-IA byli starsi od chorych z ADHD-C o 1,4 lata. W wielu badaniach autorzy podkreślają zmniejszenie się objawów nadrucliwości i impulsywności w czasie, natomiast utrzymywanie się zaburzeń koncentracji uwagi. Opisywana zmienność objawów na przestrzeni lat prowadzi często do zmiany rozpoznania podtypu ADHD u pacjenta. Badania longitudinalne wykazały, że 37% pacjentów z ADHD-C i 50% z ADHD-IA przynajmniej dwukrotnie podczas 8-letniej obserwacji spełniało kryteria innego podtypu ADHD. Podczas gdy prawie u wszystkich pacjentów z ADHD-HI obserwowano zmniejszenie się objawów lub zmianę podtypu [234].

Grupa badana liczyła 187 chłopców oraz 18 dziewczynek (10:1). W obu grupach przewagę stanowiły osoby z podtypem mieszanym ADHD (chłopcy: 72,7%, dziewczynki: 61,1%), natomiast najrzadziej rozpoznawano podtyp ADHD z przewagą nadrucliwości i impulsywności (chłopcy: 6,4%, dziewczynki: 5,5%). Pacjenci z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi stanowili 20,9% podgrupy chłopców, a 33,3% podgrupy dziewcząt. Grupa kontrolna liczyła 80 chłopców oraz 75 dziewczynek (1:1). Średnie wieku dziewczynek oraz chłopców z ADHD, a także dziewczynek oraz chłopców z grupy kontrolnej nie różniły się między sobą. Nie wykazano również różnic w średnich wieku pomiędzy dziewczynkami z ADHD i zdrowymi dziewczynkami, a także chorymi i zdrowymi chłopcami. Częstość występowania poszczególnych podtypów ADHD w grupie badanej jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami, w których wskazuje się na najczęstsze występowanie podtypu ADHD-C, a najrzadsze podtypu ADHD-HI [443]. Znaczna różnica w liczności chłopców i dziewcząt w grupie badanej jest zgodna z badaniami wielu autorów, w których wskazywano na częstsze rozpowszechnienie ADHD wśród chłopców w populacji klinicznej (2-10:1) [105]. Z drugiej strony ponad dwa razy

częstsze rozpoznawanie podtypu z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi u dziewcząt może powodować znacznie rzadszą potrzebę interwencji psychologiczno-psychiatrycznej. Z tych samych powodów (tym razem większych problemów w zachowaniu) może wynikać brak różnicy w częstości podtypu mieszanego ADHD u chłopców i dziewczynek w grupie badanej.

7.1. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD W KIERUNKU ADHD

Podziału grupy badanej na poszczególne podtypy ADHD dokonano na podstawie Ustrukturyzowanego w kierunku ADHD wywiadu zgodnego z kryteriami klasyfikacji DSM-IV. Największą grupę stanowili pacjenci z podtypem mieszanym ADHD (71,7%), kolejną z przewagą zaburzeń w koncentracji uwagi (22,0%), a najmniejszą z przewagą objawów nadruchliwości i impulsywności (6,3%).

Porównując pacjentów z podtypem ADHD-IA i ADHD-C stwierdzono, że różnią się oni istotnie ilością objawów zaburzeń koncentracji uwagi. Pacjenci w grupie badanej z podtypem ADHD-C wykazywali bardziej nasilone problemy dotyczące uwagi niż dzieci z rozpoznaniem podtypu ADHD-IA. U większości (78,2%) pacjentów z podtypem ADHD-C stwierdzano 8 lub 9 objawów nieuwagi, natomiast taką ilość objawów wykazano tylko u 46,7% pacjentów z podtypem ADHD-IA. Chorzy z ADHD-IA częściej prezentowali 6 lub 7 objawów (53,4%), w porównaniu z badanymi z rozpoznaniem ADHD-C (21,8%). Uwzględniając podział grupy badanej ze względu na podtypy ADHD i płeć stwierdzono, że tylko chłopcy różnią się istotnie ilością objawów zaburzeń koncentracji uwagi. Tendencje dotyczące ilości objawów nieuwagi w obu podgrupach były podobne, jak w grupie badanej. Chłopcy i dziewczynki z ADHD-C częściej mieli 8 lub 9 objawów zaburzeń koncentracji uwagi (odpowiednio: 77,9 i 81,8%), w porównaniu z ADHD-IA (odpowiednio: 46,1 i 33,4%). Przy czym dziewczynki z ADHD-C częściej prezentowały 8 objawów (54,5%), a chłopcy 9 (50,7%). Natomiast u chłopców i dziewczynek z ADHD-IA częściej występowało 6 lub 7 objawów (odpowiednio: 53 i 66,6%), w porównaniu z odpowiednią grupą z ADHD-C (22,1 i 18,2%). Należy jednak pamiętać, że grupa dziewcząt była nieliczna, dlatego wyniki należy traktować jako wstępne. Nie wykazano istotnych różnic w ilości objawów nadruchliwości i impulsywności pomiędzy pacjentami z ADHD-HI i ADHD-C. Również grupa chłopców z odpowiednimi podtypami ADHD nie różniła się między sobą analizowanymi objawami.

W literaturze toczy się dyskusja na temat jednolitości (lub jej braku) objawów nieuważnych w różnych podtypach ADHD. Aktualnie uważa się, że objawy zaburzeń koncentracji uwagi w poszczególnych podtypach zaburzenia są jakościowo takie same, a różnice występują jedynie w liczbie objawów nieuważnych [66]. Odmiennego zdania jest Barkley, który uważa, że pacjenci z podtypem ADHD-IA różnią się nie tylko liczbą zachowań nieuważnych, ale też ich jakością [26]. Według autora ADHD-IA charakteryzuje deficyt w szybkości przetwarzania informacji, co na poziomie objawów uwidacznia się trudnościami w selektywności i skoncentrowaniu uwagi. ADHD-C natomiast charakteryzuje się problemami w utrzymywaniu uwagi oraz zwiększoną dystrykcyjnością i stanowi oddzielny jakościowo typ zaburzenia. Barkley uważa, że dzieci z ADHD-IA charakteryzują się zachowaniami opisywanymi, jako: „marzenie na jawie”, „bycie poza”, „bycie we mgle”, podatność na zażenowanie, hypoaktywność i pasywność [66]. Jednak

w kryteriach DSM-IV nie ma wyraźnych stwierdzeń opisujących zachowania typowe dla nieuwagi rozumianej w powyższy sposób. Z tego powodu, opierając się wyłącznie na opisie objawów kryterialnych, nie ma możliwości jakościowego ich zróżnicowania. W prowadzonym badaniu grupa z ADHD-C w porównaniu z ADHD-IA charakteryzowała się większym nasileniem objawów zaburzeń koncentracji uwagi, mierzonych liczbą stwierdzonych kategorii wg DSM-IV, co jest zgodne z innymi doniesieniami [66]. Natomiast liczba objawów nadruchliwości i impulsywności nie różnicowała badanych pacjentów z rozpoznaniem ADHD-C i ADHD-HI.

7.2. SKALA NADPOBUDLIWOŚCI PSYCHORUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI (ADHD RATING SCALE-IV) – WERSJA DLA RODZICÓW

Skalę ADHD Rating Scale-IV wypełnili poprawnie rodzice znacznej większości pacjentów (88,3%). Uwzględniając podział na podtypy ADHD stwierdzono, że pacjenci istotnie różnią się średnimi łącznej liczby punktów uzyskanych w skali. W ocenie rodziców największe nasilenie objawów mieli pacjenci z ADHD-C w porównaniu z pacjentami z ADHD-IA i ADHD-HI. Uzyskane wyniki są zgodne z oceną dokonaną na podstawie powyższego wywiadu i mogą świadczyć o uważności rodziców oraz ich dobrej znajomości trudności dzieci.

7.3. KWESTIONARIUSZ CONNERSA – DLA RODZICÓW I NAUCZYCIELI

Wielu badaczy uznaje, że uzyskany przez dziecko wynik wyższy niż dwa odchylenia standardowe powyżej średniej nasuwa podejrzenie występowania ADHD. Część autorów sugeruje, że punkt odcięcia wynosi 15 punktów, z kolei inni podkreślają konieczność samodzielnego ustalenia przez ośrodki poszczególnych krajów wyniku pozwalającego podejrzewać ADHD [450]. Pojawiające się w literaturze różnice w wartościach punktów odcięcia mogą wynikać między innymi z prowadzenia badań w grupach populacyjnych różniących się wiekiem. Część badań dotyczy dzieci w okresie wczesnoszkolnym (do 10 roku życia), natomiast kolejne młodzieży do 15 lub 17 roku życia. W badaniach przeprowadzonych przez Wolańczyka i wsp. w grupie dzieci z losowo wybranych szkół podstawowych, punkt odcięcia był wyższy od sugerowanego i wynosił 18 punktów [450]. W prowadzonym badaniu punkt odcięcia dla oceny rodziców wynosił 17 punktów (dwa odchylenia standardowe powyżej średniej sumy punktów uzyskanych przez osoby z grupy kontrolnej), natomiast dla oceny nauczycieli 16 punktów.

Na podstawie wyników Kwestionariusza Connorsa wypełnianego przez rodziców stwierdzono istotną różnicę w średniej liczbie punktów uzyskanych przez pacjentów w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Średni wynik uzyskany przez chorych był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną. Większość pacjentów uzyskiwała wyniki powyżej 15 (79,2%) lub 17 (61,7%) punktów. Stosunkowo niewielki procent pacjentów z punktacją powyżej 17 punktów może wynikać z faktu włączenia do grupy badanej chorych z wcześniej zdiagnozowanym ADHD, a tym samym takich, u których już od dłuższego czasu stosowano odpowiednie oddziaływania terapeutyczne. Wpływ stosowanego

leczenia na zachowanie (szczególnie nadruchliwość i impulsywność) mógł być jednym z czynników wpływających na ocenę rodziców. Natomiast osoby z grupy kontrolnej sporadycznie uzyskiwały wyniki powyżej 15 (5,8%) i 17 (1,7%) punktów, a więc takie, które mogłyby nasuwać przypuszczenie występowania objawów ADHD.

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD stwierdzono, że pacjenci ze wszystkich wyróżnionych podgrup uzyskiwali istotnie wyższe średnie sumy punktów niż osoby z grupy kontrolnej. Najczęściej najwyższe wyniki (powyżej 15 i 17 punktów) otrzymywali pacjenci z ADHD-C (odpowiednio: 78,9% i 70,7%), natomiast najrzadziej pacjenci z ADHD-IA (odpowiednio: 52,4% i 38,1%). Porównując wyniki pacjentów z różnymi podtypami ADHD stwierdzono, że w ocenie rodziców pacjenci z rozpoznaniem ADHD-C uzyskiwali istotnie wyższą średnią liczbę punktów w porównaniu z osobami z rozpoznaniem ADHD-IA. Z danych tych wynika, że rodzice dostrzegali większe zakłócenia w funkcjonowaniu dzieci z podtypem mieszanym ADHD, w porównaniu z dziećmi z podtypem z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi. Było to najprawdopodobniej związane z większą liczbą objawów nadaktywności i impulsywności, które mogły znacznie wpłynąć na pogorszenie relacji pacjenta z otoczeniem.

Również w ocenie nauczycieli pacjenci w porównaniu do osób z grupy kontrolnej uzyskiwali znacząco wyższe średnie sumy punktów. Wyniki powyżej 15 punktów uzyskało 70,0% pacjentów i 6,0% osób z grupy kontrolnej, natomiast powyżej 16 odpowiednio 55,5% i 5,3%.

Średnia liczba punktów uzyskanych przez pacjentów w ocenie rodziców w porównaniu z oceną nauczycieli nie różniła się istotnie. Jednak kwestionariusz wypełnili nauczyciele tylko w przypadku 20 (9,8%) pacjentów, natomiast rodzice w przypadku 188 pacjentów (91,7%). Oczekiwania związane ze szkołą zwykle nasilają problemy dziecka z ADHD, stąd często nauczyciele zauważają większe zakłócenia w funkcjonowaniu pacjenta niż rodzice (np. znaczna ilość uwag przynoszonych przez pacjentów). Z drugiej strony narastające przez lata sytuacje konfliktowe w domu (np. w czasie odrabiania lekcji) mogą być bardzo uciążliwe dla rodziców. W literaturze odnajdujemy doniesienia świadczące o różnicach w ocenach dzieci z ADHD dokonywanych przez nauczycieli i rodziców [66]. Na brak różnicy w opisie grupy badanej mogła mieć wpływ niewielka liczba kwestionariuszy wypełnionych przez nauczycieli. Można też założyć, że wiedza nauczycieli na temat oddziaływań w stosunku do pacjentów oraz ich umiejętności pedagogiczne są na tyle wysokie, że umożliwiają radzenie sobie z objawami nadpobudliwości w środowisku bardziej zakłócającym funkcjonowanie pacjenta.

Rodzice osób z grupy kontrolnej dostrzegali istotnie większe problemy swoich dzieci w porównaniu z oceną dokonaną przez nauczycieli. Na odmienne oceny mogły między innymi wpłynąć różne oczekiwania nauczycieli oraz rodziców w stosunku do dziecka, problemy emocjonalne dziecka, które w szkole często mogą być niezauważane, pojawienie się lub nasilenie zachowań opozycyjno-buntowniczych w stosunku do rodziców.

7.4. WYWIAD CIAŻOWY, OKOŁOPORODOWY I WCZESNY ROZWÓJ

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD stwierdzono istotne różnice dla zmiennych: termin porodu oraz problemy w okresie noworodkowym i niemowlęcym. Dla pozostałych zmiennych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

7.4.1. CIAŻA

Najczęściej zgłaszanymi przez kobiety problemami w okresie ciąży były nudności i wymioty (40,0% kobiet). Nudności u kobiet ciężarnych dotyczą nawet 80% kobiet ciężarnych. Patogeneza nudności i wymiotów występujących w czasie ciąży nie jest w pełni poznana. Wymienia się wiele możliwych przyczyn, w tym wpływ hormonów związanych z ciążą oraz prostaglandyny E2 i hormonów tarczycy, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, niedobory witamin oraz udział czynników psychosomatycznych [324]. Pozostałe problemy pojawiały się znacznie rzadziej (poszczególne nie przekraczały 13,0%). Część kobiet (12,7%) przed ciążą chorowała na przewlekłe choroby.

29,7% matek pacjentów zgłosiło przebycie w czasie ciąży różnych chorób. Głównie były to infekcje górnych dróg oddechowych, z czego połowa (50,8%) w I i II trymestrze ciąży, a 27,9% w czasie całej ciąży. Nie stwierdzono istotnych różnic w tym zakresie po podziale grupy badanej ze względu na podtypy ADHD. W literaturze pojawiają się liczne głosy świadczące o tym, że ekspozycja na infekcje wirusowe podczas ciąży, porodu oraz w okresie wczesnodziecięcym może stanowić czynnik ryzyka rozwoju ADHD [287]. Do wirusów potencjalnie zwiększających ryzyko zachorowania należą m.in.: odra, ospa wietrzna, różyczka [11, 107, 295], enterowirus 71 [88], wirus grypy [86] oraz HIV [315]. Z innych czynników wskazuje się na infekcję paciorkowcową [436], boreliozę [142], a także nawracające zapalenie ucha środkowego [260].

W czasie ciąży część kobiet (44,4%) doświadczyło wielu problemów emocjonalnych (m.in. stres związany ze zdawaniem egzaminów, zmianą miejsca zamieszkania, trudnościami w relacji z najbliższymi członkami rodziny, przemocą psychiczną lub fizyczną w czasie ciąży), z czego ponad połowa (56,0%) przez całą ciążę, a 35,2% w I i II trymestrze ciąży. Nie stwierdzono istotnych różnic po podziale grupy badanej ze względu na podtypy ADHD. We wszystkich grupach w ponad połowie przypadków trwały one przez całą ciążę. Z badań prowadzonych na modelach zwierzęcych wiemy, że stres w czasie ciąży może wpływać na zaburzenia uwagi i aktywności u potomstwa, funkcjonowanie układu dopaminergicznego, a nawet zmiany strukturalne w o.u.n. [93]. W swoich badaniach Rodriguez i Bohlin wykazały wpływ stresu w czasie ciąży na późniejszy rozwój pełnoobjawowego ADHD u dzieci, szczególnie u chłopców [350].

Część kobiet (35,6%) w czasie ciąży zażywała z różnych powodów leki, w tym prawie połowa (45,2%) przez całą ciążę, a 34,2% w I i II trymestrze ciąży. Po podziale grupy badanej na poszczególne podtypy ADHD nie stwierdzono istotnych różnic zarówno w zażywaniu przez matki leków, jak i w okresie ich stosowania. Każdy lek niesie za sobą ryzyko ubocznego działania na płód [91, 362]. Z badań wynika, że powstanie około 3% wrodzonych wad rozwojowych występujących u noworodków wiąże się z działaniem leków. Dodatkowo u około 10% dzieci w późniejszym wieku ujawniają się niepożądane skutki ich działania, których nie rozpoznano w chwili urodzenia. Wiedza na temat mechanizmów ich powstawania jest bardzo ograniczona, a odległe efekty nadal nieznane.

Część kobiet w czasie ciąży (22,9%) paliła papierosa, w tym aż 72,3% przez całą ciążę, a 25,5% w I i II trymestrze ciąży. Nie stwierdzono różnic w tym zakresie po podziale grupy badanej na podtypy ADHD. W każdym przypadku większość matek paliła przez całą ciążę. Toksyczne składniki dymu tytoniowego (nikotyna, tlenek węgla i cyjanki) są najczęstszą przyczyną małej masy urodzeniowej płodu. Palenie łączy się też z częstszym występowaniem poronień samoistnych, ciąż ekotopowych, porodów przedwczesnych, przedwczesnego oddzielenia się łożyska, przedwczesnego pęknięcia

blon płodowych oraz większą umieralnością okołoporodową płodów i noworodków. Nie udowodniono teratogenezy pod wpływem składników dymu tytoniowego, jednak bardzo prawdopodobne jest indukowanie neurologicznych i emocjonalnych zaburzeń u potomstwa [92]. Wyniki badań dotyczące wpływu dymu papierosowego na wystąpienie objawów ADHD nie są jednoznaczne. Według wielu autorów ekspozycja na dym papierosowy w czasie ciąży znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia ADHD u potomstwa [69, 417]. W ostatnich doniesieniach autorzy podkreślają jednak, że ekspozycja na dym papierosowy nie stanowi samodzielnego czynnika środowiskowego doprowadzającego do wystąpienia ADHD, a jej wpływ wynika raczej z korelacji z genetycznymi czynnikami ryzyka [3, 420]. Wskazuje się tutaj na udział polimorfizmów genów układu dopaminergicznego, *DRD4* i *DAT1*, których wspólna interakcja z ekspozycją na dym papierosowy w czasie ciąży doprowadza do wystąpienia objawów ADHD-C lub ADHD u chłopców [38, 309].

Niewielka grupa matek (3,4%) pacjentów z rozpoznaniem ADHD-C zgłaszała, że w czasie ciąży piły alkohol, w tym ponad połowa (57,1%) przez całą ciążę, a 42,9% kobiet w I i II trymestrze. Częstość nadużywania alkoholu przez kobiety ciężarne nie jest znana. Odsetek ten jest szacowany na 1–2%. Ryzyko związane z piciem alkoholu podczas ciąży zależy od ilości i systematyczności spożywanego alkoholu, okresu ciąży, w którym kobieta pije, a także metabolizmu i cech genetycznych matki oraz płodu. Ekspozycja płodu na alkohol w fazie organogenezy może prowadzić do indukcji zaburzeń rozwojowych. Natomiast picie przez matkę alkoholu w II i III trymestrze wpływa niekorzystnie na wzrost ciała płodu oraz indukuje zaburzenia rozwoju o.u.n. Najcięższym następstwem jest płodowy zespół poalkoholowy (*fetal alcohol syndrom, FAS*) [92]. Wyniki badań dotyczących wpływu wewnątrzmacicznej ekspozycji na alkohol na rozwój objawów ADHD nie są jednoznaczne. Część badań wskazuje, że może ona być samodzielnym czynnikiem ryzyka [286]. Inne, że jej wpływ wynika z korelacji z różnymi czynnikami genetycznymi (m.in. możliwość występowania ADHD u matki, geny zwiększające ryzyko alkoholizmu), które zwiększają podatność na wystąpienie ADHD [226].

Dwie matki (1,0%) pacjentów z rozpoznaniem ADHD-C w czasie ciąży zażywały narkotyki, obie w I i II trymestrze ciąży. Używanie narkotyków w czasie ciąży zwiększa ryzyko powikłań, w tym wcześniactwa, hipotrofii, porodu przedwczesnego oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. W przypadku opiatów występują objawy abstynencji u noworodków, częste są też zespoły aspiracji smółki, zachorowania oraz zgony. Substancje psychostymulujące (w szczególności kokaina) mogą prowadzić do powstania ognisk niedokrwienia i wylewów do mózgu, a w następstwie do jego uszkodzenia. Ryzyko może też wynikać z częstszego występowania chorób przenoszonych drogą płciową [92].

7.4.2. PORÓD

U większości kobiet (60,0%) rozwiązanie ciąży nastąpiło siłami natury, u 25,8% ciążę ukończono cięciem cesarskim, a u 3,9% stosowano kleszcze lub próżnociąg położniczy. Nie stwierdzano istotnych różnic po podziale grupy badanej ze względu na podtypy ADHD. Wskazania do operacji położniczej (cięcie cesarskie, operacja kleszczowa, próżnociąg położniczy) wynikają z powikłań występujących podczas ciąży, porodu i w okresie położyskowym. Zagrożenie może dotyczyć tylko płodu (np. niewydolność łożyska, wypadnięcie pępowiny), lub tylko matki (np. krwawienie w III okresie porodu) lub matki

i płodu (np. w przebiegu nadciśnienia ciążowego). Wskazania mogą być bezwzględne, np. w przypadku ciężkiej kwasicy płodu lub względne, w których podjęcie natychmiastowego zabiegu nie jest konieczne, jednak na podstawie doświadczenia klinicznego można przypuszczać, że dalsze wyczekiwanie spowoduje pogorszenie sytuacji. Wielu autorów uważa, że nie sama prawidłowo przeprowadzona operacja położnicza, ale wskazania do takiego sposobu ukończenia ciąży są najważniejsze do ustalenia dalszego rokowania dla noworodka [338]. Częstość wykonywania operacji położniczych jest różna i zależy między innymi od umiejętności operatorów oraz preferencji danego ośrodka.

U nieznacznej części matek (15,1%) w celu indukcji porodu oraz u 31,7% w celu redukcji bólu zastosowano podczas porodu odpowiednie leki. Nie stwierdzano istotnych różnic po podziale grupy badanej na podgrupy z uwzględnieniem podtypów ADHD. Śródporodowe stosowanie oksycytocyny doprowadza czasami do występowania różnych powikłań wynikających najczęściej z hiperstymulacji czynności skurczowej macicy. Stwierdza się między innymi niedotlenienie płodu, przedwczesne oddzielenie się łożyska, zatrucie wodne i pęknięcie macicy [273]. Zbyt późne podanie leków redukujących ból może doprowadzić do supresji ośrodka oddechowego noworodka.

Część kobiet informowała o wystąpieniu powikłań podczas porodu, w tym: zmian w płynie owodniowym (7,8%), problemów z łożyskiem (7,3%) oraz krwawień (6,3%). Nie stwierdzano istotnych różnic po uwzględnieniu podziału grupy badanej na podtypy ADHD. Zmiany w płynie owodniowym świadczą często o przebytych niedotlenieniu płodu. Wszystkie stwierdzane w grupie badanej powikłania, w zależności od ich jakości, czasu trwania i ciężkości, mogą potencjalnie stanowić zagrożenie dla życia, zdrowia oraz prawidłowego rozwoju płodu.

Wiek 49,3% matek i 53,6% ojców w chwili urodzenia dziecka mieścił się w przedziale od 25 do 35 lat. W wieku poniżej 25 lat było 31,7% matek i 21,5% ojców, natomiast w wieku powyżej 35 lat odpowiednio 7,8% i 13,2%. Wiek matek oraz ojców w chwili urodzenia dziecka nie różnił się w wyodrębnionych ze względu na podtypy ADHD podgrupach. Wraz z wiekiem matki, oprócz zmniejszonego potencjału reprodukcyjnego, zwiększa się ryzyko wystąpienia poronień oraz wad rozwojowych płodu. Stwierdzono, że istnieje wyraźny związek między wzrostem częstości aberracji chromosomowych a wiekiem matki, co jest wprost proporcjonalne do odsetka poronień. Wykazano, że częstość występowania trisomii 21, 13, i 18 wzrasta wraz z wiekiem matki [331, 437]. Młodszy wiek matki, szczególnie poniżej 18 r.ż., często wiąże się z brakiem przygotowania do ciąży, a także ryzykiem nadciśnienia tętniczego i IUGR (zespół wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrostu płodu), co może w następstwie wpływać na prawidłowy rozwój dziecka. Badania przeprowadzone przez Valdimarsdóttir i wsp. wykazały, że młody wiek matki, cięcie cesarskie, a także niska masa urodzeniowa noworodka znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia ADHD u dziecka [426]. Dane oparte na wynikach badań nasienia nie wykazują związanych z wiekiem różnic w jakości plemników u mężczyzn przed i po 50 r.ż. Istnieją doniesienia, że liczba i ruchliwość plemników zaczyna się zmniejszać krótko przed 60 r.ż. Wprawdzie płodność męczyzny nie zmniejsza się drastycznie wraz z wiekiem, ale należy pamiętać, że wraz z wiekiem zwiększa się u niego szansa zrealizowania mutacji punktowej. Dodatkowo potomstwo starszych ojców częściej choruje na choroby genetyczne spowodowane mutacją w genie dominującym lub też jest nosicielami zmutowanych genów powodujących choroby w następnych pokoleniach [229, 453].

7.4.3. OKRES NOWORODKOWY I NIEMOWLĘCY

Zagrożenie dla noworodka zwiększa się wraz ze skróceniem wieku ciążowego (wcześniactwo) i stopniem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (IUGR). Częstość występowania wcześniactwa waha się w różnych rejonach świata w granicach od 4,5 do 15,8% w stosunku do wszystkich żywo urodzonych noworodków (w Polsce 7,2–8,4%). Opisano wiele czynników zwiększających ryzyko porodów przedwczesnych, m.in.: przebyte porody przedwczesne, poronienia, martwe urodzenia, krwawienia z macicy, jej wady rozwojowe, łożysko przodujące i jego przedwczesne odklejenie się, przedwczesne pęknięcie błon płodowych, niewydolność cieśniowo-szyjkowa, konflikt serologiczny, różne choroby matki, ciąża bliźniacza, infekcje, w tym dróg moczowych oraz pochwowe, wiek matki poniżej 18 r.ż. i powyżej 35 r.ż., palenie papierosów, alkoholizm. Stwierdzono również, że czynniki psychogenne (np. śmierć w rodzinie, różne sytuacje konfliktowe, sytuacje stresowe wynikające z nadmiernego obciążenia pracą zawodową i domową, obciążony wywiad położniczy i związany z nim lęk o utratę ciąży) mogą powodować skrócenie czasu trwania ciąży [106].

Odsetek ciąż zakończonych po terminie w populacji ogólnej wynosi 10%, z czego cechy biologicznego przenoszenia ciąży występują jedynie w połowie przypadków. Przyczyny ciąży przenoszonej nie zostały dotychczas poznane. Znane są natomiast niektóre stany kliniczne płodu związane z przedłużeniem czasu jej trwania, w tym bezczaszkowie, niedorozwój nadnerczy oraz brak przysadki. Przedłużenie czasu trwania ciąży może stanowić zagrożenie dla płodu ze względu na zmniejszającą się wydolność łożyska oraz ilość płynu owodniowego, co może wpływać na niedożywienie i niedotlenienie płodu, a także doprowadzać do nagłych zgonów.

Odsetek noworodków z małą masą ciała wynosi od 2,2 do 16%, niezależnie od wieku płodowego. Przyczyny IUGR mogą być płodowe (np. nieprawidłowości chromosomowe) oraz łożyskowe i matczyne. Ich jakość, ciężkość, okres wystąpienia (trymestr ciąży) i czas narastania (ostre, podostre, przewlekłe) mają ważne znaczenie prognostyczne. Czynniki matczyne, między innymi znacznego stopnia niedożywienie, choroby, zakażenia, przewlekłe zatrucie nikotyną oraz nadużywanie alkoholu mogą prowadzić do wewnątrzmacicznego zahamowania wzrastania płodu. Noworodki przedwcześnie urodzone (23–37 tydzień ciąży) oraz z zahamowaniem wewnętrznego wzrastania są częściej narażone na wstrząs okołoporodowy, bezdech, hipoglikemię, zaburzenia termoregulacji, wysoki hematokryt, hiperbilirubinemię, hipokalcemię, krwawienia śródczaszkowe, martwicze zapalenie jelit oraz zespół zaburzeń oddychania (RDS). Rzutuje to niekorzystnie nie tylko na okres noworodkowy, ale również niemowlęcy, a często i na późniejszy rozwój dziecka. Do odległych długotrwałych skutków zalicza się wolniejszy rozwój somatyczny, zaburzenia mowy, słuchu, koncentracji, funkcji motorycznych, trudności w nauce oraz obniżony współczynnik inteligencji. Dyskusyjna jest zależność ciężkości upośledzenia umysłowego od stopnia niedotlenienia czy też stopnia opóźnienia wzrastania wewnątrzmacicznego [320]. Spośród wszystkich noworodków z niedoborem masy ciała najbardziej zagrożone są hipotroficzne wcześniaki. Wyniki dotyczące związku niskiej masy urodzeniowej noworodka z rozwojem objawów ADHD są sprzeczne [268, 406].

W grupie badanej większość pacjentów urodziła się o czasie (60,5%), pozostali w równym stopniu (14,6%) przedwcześnie lub po terminie. Po podziale grupy badanej na poszczególne podtypy ADHD stwierdzono, że pod tym względem pacjenci istotnie

różnią się między sobą. Podobnie, jak w całej grupie, również w podgrupach większość pacjentów urodziła się o czasie. Natomiast badani z ADHD-IA częściej rodzi się przedwcześnie (26,7%) w porównaniu z pozostałymi podgrupami (ADHD-C: 12,2%, ADHD-HI: nie stwierdzano urodzeń przedwczesnych). Z kolei pacjenci z rozpoznaniem ADHD-HI (23,1%) i ADHD-C (17,0%) częściej rodzi się po terminie w porównaniu z ADHD-IA (4,4%). Masa urodzeniowa większości dzieci (75,1%) mieściła się w granicach normy (2501–4000 g), a więc pod tym względem należeli oni do grupy o najlepszym rokowaniu. Tylko 9,8% dzieci urodziło się z niską masą urodzeniową (< 2500 g), natomiast 5,8% z masą urodzeniową powyżej 4000 g. Zarówno częstość porodów przedwczesnych w grupie badanych z ADHD, jak i częstość niskiej masy urodzeniowej mieści się w granicach ich występowania w populacji ogólnej [320].

Bezpośrednio po urodzeniu stan noworodka ocenia się według skali Apgar. Noworodek w ciężkim stanie ogólnym (urodzony w zamartwicy) otrzymuje sumaryczną liczbę punktów 0–4, w średnio ciężkim 5–7, natomiast w stanie dobrym 8–10 punktów. Pierwsze dwa przedziały wskazują na istnienie niedotlenienia. Wartościowania tego dokonuje się w pierwszej, piątej i piętnastej minucie życia dziecka. Skala Apgar w pierwszej minucie życia daje przede wszystkim szybką ocenę funkcji ośrodkowego układu nerwowego oraz sercowo-naczyniowego, natomiast w piątej minucie dostarcza dodatkowych informacji o możliwościach adaptacyjnych noworodka. W grupie badanej wskaźnik oceny noworodka Apgar w 1 minucie najczęściej (71,2% noworodków) mieścił się w przedziale 8–10 punktów (stan dobry), dla 10,7% dzieci w przedziale 5–7 punktów (stan średnio ciężki), natomiast dla 5,8% w przedziale 1–4 punkty (urodzony w zamartwicy). Istnieje dobra korelacja między liczbą punktów a prognozą u noworodków. Dzieci ocenione na 0–4 punkty w pierwszej i piątej minucie po urodzeniu mają trzy razy więcej powikłań neurologicznych w porównaniu z dziećmi urodzonymi w stanie ogólnym dobrym. Jednak noworodek mający dobrą ocenę wg skali Apgar może mieć złe rokowanie w przypadkach wcześniactwa, wad rozwojowych i zakażeń nabytych w czasie porodu. Natomiast noworodek z małą liczbą punktów po urodzeniu może mieć dobrą prognozę, gdy znajduje się pod wpływem leków znieczulających stosowanych u rodzącej oraz w przypadku powikłań związanych ze sznurem pępowinowym w czasie wydalania płodu [204, 373]. Zarówno nieprawidłowy czas trwania ciąży, urodzeniowa masa ciała, jak i niedotlenienie w okresie porodu (ocena noworodka wg skali Apgar, ocena płynu owodniowego oraz pH krwi pępowinowej), operacje położnicze i wskazania do ich wykonania mogą odgrywać, w zależności od przyczyny i nasilenia, różną rolę w dalszym rozwoju dziecka, jednak nie są charakterystyczne tylko dla osób z ADHD. Wielu autorów uważa, że komplikacje okołoporodowe mogą stanowić dodatkowy czynnik ryzyka lub wynikać z genetycznej labilności zaburzenia [391]. Nie stwierdzono różnic dotyczących masy ciała oraz punktacji w skali Apgar w podgrupach ADHD wyróżnionych na podstawie podtypów.

U części noworodków w czasie porodu lub kilka dni po nim występowały różne problemy, w tym: żółtaczka fizjologiczna (53,2%), konieczność podawania tlenu (9,7%) i pobyt w inkubatorze (21,9% pacjentów, w tym 28,9% z powodu wcześniactwa, 33,3% ze względu na zaburzenia oddychania pojawiające się u donoszonego noworodka i 37,8% z innych powodów). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poszczególnych podgrupach ADHD wyróżnionych na podstawie podtypów. Wzrost poziomu bilirubiny występuje u 50–80% wszystkich noworodków. Swoje największe nasilenie osiąga w 4 dobie życia dziecka i zwykle nie przekracza 6 mg/dl. Natomi-

ast hiperbilirubinemię powyżej 12 mg/dl należy traktować jako potencjalny objaw zagrożenia zatrucia bilirubiną. Bilirubina może doprowadzić do uszkodzenia jąder podstawnych (kernicterus) i wystąpienia objawów encefalopatii bilirubinowej. Jej przebieg może mieć różne nasilenie, powodując tym samym odmienne następstwa: od minimalnych zaburzeń czynności mózgu (zaburzenia koncentracji uwagi, myślenia abstrakcyjnego) do najcięższych postaci porażenia mózgowego. Ryzyko encefalopatii zwiększa niedojrzałość organizmu i przebyte niedotlenienie [373].

Z wywiadu ciężowego wynika, że 36,6% rodziców zauważało w okresie noworodkowym i niemowlęcym swoich dzieci różne trudności, w tym płaczliwość, problemy ze snem lub karmieniem, nadpobudliwość, nadmierną wiotkość, brak energii oraz niedobór wzrostu i masy ciała. Stwierdzono, że pacjenci z poszczególnymi podtypami ADHD różnią się w tym zakresie między sobą. Częściej takie problemy stwierdzano u pacjentów z ADHD-IA (37,8%) i ADHD-C (38,8%) w porównaniu z osobami z rozpoznaniem ADHD-HI (7,7%). Jednak licznosc podgrupy z ADHD-HI nie uprawnia do wyciągania ogólnych wniosków.

U 18,5% pacjentów we wczesnym okresie dzieciństwa występowały różne wady (m.in. wada serca, przepukliny), które tylko w niektórych przypadkach wymagały dodatkowej interwencji (np. operacji). Nie stwierdzono w grupie badanej poważnych wad rozwojowych.

7.5. USTRUKTURYZOWANY WYWIAD

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD stwierdzono istotne różnice dla zmiennych: wiek matki oraz ojca, uwagi otrzymywane przez pacjentów w szkole, palenie papierosów przez ojców oraz palenie papierosów w rodzinie matki. Dla pozostałych zmiennych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

7.5.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

Większość pacjentów (57,6%) pochodziła z rodzin pełnych, 33,7% z rodzin niepełnych, rozbitych lub zrekonstruowanych, a 3,4% przebywało w rodzinach zastępczych lub placówkach opiekuńczych. Ponad połowa (58,1%) pacjentów mieszkała w dużych miastach, 21,9% w miastach do 100 tysięcy mieszkańców, a 14,6% na wsi. Rodzice swoje warunki materialne oceniali najczęściej jako dobre lub bardzo dobre (53,2%) oraz średnie (35,6%). Tylko 3,9% oceniło je jako złe lub bardzo złe.

Znaczna większość rodziców obserwowała prawidłowy rozwój ruchowy swoich dzieci (90,7%). Tylko u 3,9% pacjentów przebiegał on nieprawidłowo. Rozwój mowy u 74,6% badanych przebiegał bez zakłóceń, natomiast u 20,0% stwierdzano jego opóźnienia lub zaburzenia artykulacji. Większość pacjentów (83,4%) zaczęło kontrolować swoje potrzeby fizjologiczne o czasie. U 10,7% dzieci proces nauki przebiegał z opóźnieniem. W przypadku 23,4% badanych rodzice zgłaszali różne problemy dziecka dotyczące snu.

W grupie badanej nie stwierdzano poważnych chorób somatycznych. Najczęściej rodzice zgłaszali przebycie przez dzieci stanów zapalnych górnych dróg oddechowych, urazów głowy bez wstrząśnienia mózgu, drgawek gorączkowych oraz obecność alergii.

W chwili badania żaden z pacjentów nie otrzymywał leków wpływających na wykonanie testów neuropsychologicznych. Według niektórych autorów ekspozycja na różne infekcje wirusowe w okresie wczesnego dzieciństwa jest czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju ADHD [287]. Chociaż uważa się, że w większości przypadków przyczyny środowiskowe stanowią tylko czynnik wyzwalający dla leżących u podstaw ADHD czynników genetycznych. Do innych czynników mogących potencjalnie wpływać na częstsze występowanie objawów ADHD zalicza się m.in.: niedobór żelaza [227, 296], cynku [1, 10], kwasów tłuszczowych omega-3 [348] oraz dysfunkcje tarczycy (rozpowszechnienie jest większe niż w populacji ogólnej, odpowiednio 5,4% v < 1%) [440].

U większości pacjentów z grupy badanej (88,8%) rozpoznano współistniejące zaburzenia psychiczne, z czego 24,4% miało stwierdzone więcej niż trzy zaburzenia. Spośród zaburzeń towarzyszących rozpoznawano: zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych (30,5%) (w tym najczęściej zaburzenia rozwoju umiejętności czytania i pisania), zaburzenia opozycyjno-buntownicze (17,9%), zaburzenia mowy (14,2%) (w tym najczęściej zaburzenia artykulacji), moczenie mimowolne (12,3%) (w przeszłości oraz w chwili badania), tiki (6,1%) (głównie przemijające występujące w przeszłości oraz w momencie badania), zaburzenia zachowania (4,4%), zaburzenia lękowe (4,4%), mimowolne zanieczyszczanie się kałem (3,7%) (w przeszłości oraz w chwili badania) oraz zaburzenia depresyjne (1,3%). U badanych z ADHD-IA najczęściej stwierdzano zaburzenia rozwoju umiejętności czytania i pisania (po 16%) oraz zaburzenia opozycyjno-buntownicze (15%). U pacjentów z ADHD-HI najczęściej dodatkowo rozpoznawano zaburzenia opozycyjno-buntownicze (25%), zaburzenia artykulacji (17,8%) oraz zaburzenia zachowania (14,3). Natomiast u badanych z ADHD-C najczęściej współwystępowały zaburzenia opozycyjno-buntownicze (18,2%) oraz zaburzenia rozwoju umiejętności czytania i pisania (odpowiednio 12,9% i 10,2%). Jednak nie stwierdzono istotnych różnic w występowaniu wszystkich wymienionych zaburzeń współwystępujących w podgrupach wyróżnionych ze względu na podtypy ADHD. Uzyskane wyniki dotyczące współwystępowania innych zaburzeń psychicznych lub rozwojowych z ADHD są zgodne z doniesieniami innych autorów. Współwystępujące zaburzenia dodatkowo komplikują obraz kliniczny ADHD i stwarzają problemy w interpretacji wyników badań nad etiologią zaburzenia. Z danych literaturowych wynika, że w niektórych populacjach chorych u prawie 100% stwierdzano dodatkowe objawy jednego lub kilku zaburzeń [36, 49, 167, 361, 403]. Natomiast u prawie 20% pacjentów można było rozpoznać trzy lub więcej towarzyszących zaburzeń [361]. Do najczęściej opisywanych należą: zaburzenia opozycyjno-buntownicze (35–65%) i zachowania (30–50%), zaburzenia lękowe (25%), zaburzenia nastroju (15–75%), zaburzenia umiejętności szkolnych (10–92%), z czego najczęstsze są zaburzenia umiejętności czytania, tiki (20% – tiki przewlekłe) [18, 157, 332], moczenie mimowolne i/lub zanieczyszczanie się kałem (30%). W niektórych badaniach autorzy podkreślają różnice w częstości występowania poszczególnych zaburzeń towarzyszących w zależności od rozpoznanego podtypu ADHD, jednak wyniki są sprzeczne [111, 433]. Pacjenci z ADHD-IA mieliby mieć częściej dodatkowo rozpoznawane zaburzenia lękowe i depresyjne, natomiast chorzy z ADHD-HI i ADHD-C ODD i CD. Część badaczy uważa również, że pacjenci z ADHD ze współwystępującymi problemami w porównaniu z pacjentami bez dodatkowych trudności wydają się mieć bardziej nasiloną formę zaburzenia, z gorszym funkcjonowaniem i prognozą. Proponują nawet wyod-

rębnienie oddzielnego podtypu ADHD z zaburzeniami towarzyszącymi, jednak propozycja ta wymaga dalszych badań [355].

Wśród badanych z ADHD 8,3% pacjentów paliło papierosy, 5,4% używało alkohol, 1,9% narkotyki, natomiast 7,8% miało konflikt z prawem. Poszczególne podgrupy badanych nie różniły się istotnie w tym zakresie. W badaniach epidemiologicznych autorzy wskazują na dwa razy częstsze rozpowszechnienie palenia papierosów wśród osób z objawami zaburzeń psychicznych w porównaniu z osobami bez takich zaburzeń [113, 179, 207]. W kolejnych badaniach wykazano, że również młodzież oraz dorośli z ADHD palą papierosy znacznie częściej niż osoby w populacji ogólnej (młodzież: 19–46% v 10–24%; dorośli: 41–42% v 26%). Autorzy sugerują jednocześnie wspólne podłoże genetyczne dla ADHD i palenia papierosów, z udziałem genów regulujących neurotransmisję monoaminergiczną, niezależnie od współwystępowania objawów zaburzeń zachowania [281]. Natomiast znaczna liczba badań wskazujących na współwystępowanie ADHD z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, a w konsekwencji prawdopodobnych konfliktów z prawem, próbuje wyjaśnić je dodatkowym występowaniem objawów CD [67, 393].

Występujące u pacjentów deficyty często doprowadzają do pojawienia się trudności szkolnych. Dotyczy to w równym stopniu uzyskiwanych ocen, jak i problemów w zachowaniu. Konsekwencją tego może być zakończenie edukacji pacjentów znacznie poniżej oczekiwanych możliwości wynikających z ich potencjału intelektualnego. Z uzyskanych informacji wynika, że 50,2% badanych uczyła się w szkole dobrze lub średnio, 28,8% miało kłopoty, a 9,3% powtarzało klasę. 71,2% pacjentów uzyskiwało w szkole oceny w przedziale od 2 do 6, z czego tylko 27,5% pomiędzy 4 a 6. Pozostali (28,8%) otrzymywali oceny poniżej 3. 51,2% dzieci przynosiło uwagi ze szkoły prawie codziennie lub jeden raz w tygodniu. Pacjenci z wyróżnionych ze względu na podtyp ADHD podgrup istotnie różnili się ilością otrzymywanych uwag ze szkoły. Jak można było się spodziewać, badani z ADHD-HI (38,5%) i ADHD-C (31,3%) częściej otrzymywali uwagi, prawie codziennie w porównaniu z ADHD-IA (8,9%). Natomiast pacjenci z ADHD-IA (55,5%) częściej nie sprawiali kłopotów w szkole, albo przynosili uwagi ze szkoły bardzo rzadko lub raz w miesiącu w porównaniu z badanymi z ADHD-HI (23,1%) i ADHD-C (20,4%).

W grupie badanej 102 (49,8%) osoby były leczone farmakologicznie z powodu ADHD, w tym 27,8% otrzymywało więcej niż jeden lek. Najczęściej badani otrzymywali: leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, psychostymulujące oraz normotymiczne.

7.5.2. CHARAKTERYSTYKA RODZEŃSTWA PACJENTÓW

Ponad połowa pacjentów (64,4%) miała rodzeństwo, w tym znaczna większość (88,63%) jedno lub dwoje. Wśród rodzeństwa sporadycznie stwierdzano występowanie zaburzeń psychicznych. Najczęściej było to ADHD (10,7%) i zaburzenia lękowe (2,0%). Według danych z literatury ryzyko występowania zaburzeń psychicznych wśród rodzeństwa chorych z ADHD jest większe niż w populacji ogólnej, a dla ADHD jest ono 3–5 razy większe niż w populacji ogólnej [46].

7.5.3. CHARAKTERYSTYKA RODZICÓW PACJENTÓW

Większość matek i ojców pacjentów z ADHD w chwili badania była w wieku 31–40 lat (odpowiednio 55,0% i 53,1%). Przy podziale grupy badanej na podgrupy stwierdzono, że rodzice pacjentów z ADHD-IA są istotnie starsi od rodziców pacjentów z ADHD-C (matki o 4,2 lata, ojcowie o 3,9 lat).

Matki badanych były lepiej wykształcone niż ojcowie. Większość z nich miała wykształcenie średnie (51,2%) lub wyższe (26,8%), natomiast ojcowie średnie (40,5%) lub zasadnicze (32,7%). Większość rodziców posiadało zatrudnienie (62,4% matek, 68,8% ojców). Częściej nie pracowały matki (22,4%) niż ojcowie (12,2%) badanych.

Z różnych zaburzeń, o które pytano w wywiadzie rodziców pacjentów, matki najczęściej podawały, że obecnie lub w przeszłości paliły papierosy (36,1%), sporadycznie lub często używały leki uspokajające (24,3%), chorowały lub chorują na przewlekłe choroby somatyczne (17,2%) oraz ADHD (11,0%). Natomiast u ojców chorych najczęściej występowało: palenie papierosów obecnie lub w przeszłości (40,4%), nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu (15,5%), ADHD (13,6%) oraz przewlekłe choroby somatyczne (10,9%). U 24,4% matek oraz 33,2% ojców stwierdzano równocześnie więcej niż jedno analizowane zaburzenie. 2,9% matek pacjentów z ADHD oraz 12,2% ojców była karana. Przy podziale grupy badanej na podtypy ADHD istotną różnicę stwierdzono jedynie w przypadku palenia papierosów przez ojców pacjentów. Znacząco częściej palili (w przeszłości lub obecnie) ojcowie pacjentów z podtypem ADHD-HI (75,0%) oraz ADHD-C (60,6%). Tylko 30,2% ojców pacjentów z ADHD-IA paliło papierosy obecnie lub w przeszłości. Wielu badaczy zwraca uwagę na częstsze niż w populacji ogólnej występowanie różnych zaburzeń psychicznych u krewnych pacjentów z ADHD, podkreślając jednocześnie, że częstość poszczególnych trudności związana jest z rozpoznaniem u pacjenta podtypem ADHD [172].

7.5.4. CHARAKTERYSTYKA RODZINY RODZICÓW PACJENTÓW

Na podstawie przeprowadzonego wywiadu stwierdzono, że w 144 (70,2%) rodzinach matek pacjentów z ADHD oraz w 139 (67,8%) rodzinach ojców występowały różne zaburzenia (w tym u ok. 1/4 więcej niż jedno zaburzenie). Stwierdzano pojawianie się zaburzeń nastroju (depresji, CHAD), ADHD, schizofrenii, zaburzeń jedzenia, nadużywania alkoholu oraz papierosów, prób samobójczych. Zarówno w rodzinach matek, jak i ojców pacjentów najczęściej występowało: palenie papierosów (odpowiednio: 50,7% i 52,7%), nadużywanie alkoholu (odpowiednio: 22,8 i 24,0%), ADHD (odpowiednio: 11,2 i 10,0%) oraz próby samobójcze (odpowiednio: 10,7 i 11,3%). 5,4% osób z rodzin matek badanych (w tym jedna wielokrotnie) oraz 5,4% z rodzin ojców było karanych. Rodziny osób z poszczególnymi podtypami ADHD różniły się między sobą jedynie paleniem papierosów przez członków rodzin matek pacjentów. Znacznie częściej palili krewni osób z podtypem ADHD-C (58,5%) oraz z ADHD-HI (53,9%). W rodzinach pacjentów z ADHD-IA paliło 35,5% krewnych. Należy jednak pamiętać, że liczność podgrupy z podtypem ADHD-HI jest niewielka (łącznie 13 pacjentów), stąd wnioski powinny być traktowane wstępnie.

7.6. TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE

Ze względu na znaczne różnice w liczności dziewczynek w grupie badanej oraz kontrolnej analizowano różnice w wykonywaniu poszczególnych testów neuropsychologicznych pomiędzy chłopcami i dziewczynkami w każdej z grup. Różnice w wykonywaniu testów neuropsychologicznych w grupie kontrolnej mogłyby zakłócić interpretację uzyskanych wyników. Nie wykazano istotnej różnicy w wykonywaniu poszczególnych testów przez chłopców i dziewczynki z grupy kontrolnej. Natomiast w grupie badanej wykazano różnice tylko w odniesieniu do próby Stroopa oraz zadania fluencji kategoryalnej. Jak wynika z założeń próby Stroopa, a także licznych doniesień najłatwiejszym zadaniem dla poszczególnych grup badanych jest zadanie drugie (B), czyli czytanie nazw kolorów. Fakt ten potwierdza założenie, że czytanie jest procesem wysoko zautomatyzowanym nawet u dzieci. Trudniejszą czynnością jest nazywanie kolorów (A), które wymaga aktywizacji leksykonu umysłowego. Natomiast najtrudniejszym zadaniem jest nazywanie kolorów w sytuacji konfliktowej, interferencji dwóch aspektów bodźca, z których tylko na jeden należy zareagować (C) [66]. Chłopcy w porównaniu z dziewczynkami popełniali znacząco więcej błędów w części A i B testu. Wśród chłopców byli tacy, którzy popełnili nawet 30 błędów w części A próby Stroopa, natomiast dziewczynki popełniły maksymalnie 14 błędów. Z kolei w części B testu chłopcy popełnili najwięcej 20 błędów, a dziewczynki 4. Większe trudności chłopców w części A próby mogą świadczyć o ich mniejszych możliwościach dostępu do leksykonu umysłowego, wydobywania nazw i płynności językowej. Z kolei znaczna ilość błędów popełnianych przez chłopców podczas czytania nazw kolorów (część B) może świadczyć o znacznych wahaniami uwagi lub o współwystępujących objawach zaburzeń umiejętności szkolnych (trudności w czytaniu i pisanii). Grupy różniły się także wskaźnikiem interferencji dla czasu, który był wyższy w grupie dziewcząt. W grupie chłopców wskaźnik ten mieścił się w zakresie od 124,0 do 240,0, natomiast w grupie dziewcząt od 24,0 do 204,0. Z punktu widzenia charakterystyki zakłóceń w hamowaniu reakcji u dzieci z ADHD najważniejsze są wyniki uzyskane w próbie C testu oraz wskaźniki interferencji. Szczególnie te ostatnie są istotną miarą stopnia podatności na dystraktory będące integralną częścią zadania, ponieważ eliminują wpływ umiejętności nazywania kolorów. Niższy wskaźnik interferencji oznacza, że zadanie wymagające intencjonalnego wyhamowania automatycznej reakcji jest dla danej grupy łatwiejsze, w tym przypadku dla chłopców. Jednak ujemne wartości różnic czasów u niektórych chłopców z ADHD wskazują na dłuższe wykonanie części A próby w porównaniu z trzecią (C), a więc odmiennie niż wynikałoby to z założeń testu. Może to wynikać między innymi ze znacznych wahań uwagi na początku badania, mniejszych możliwości dostępu do leksykonu umysłowego oraz wpływu czynnika emocjonalnego podczas wykonywania różnych testów oceniających pacjenta. Nie obserwowano takich trudności w grupie dziewcząt.

W zadaniu fluencji kategoryalnej chłopcy podawali w ciągu minuty ogólnie więcej słów, a także więcej słów poprawnych niż dziewczynki. Wśród chłopców znaleźli się tacy, którzy podali ogólnie nawet 28 słów, natomiast dziewczynki maksymalnie 16 słów, natomiast w przypadku słów poprawnych odpowiednio 27 i 14. Wyniki te mogą świadczyć o większych deficytach funkcji ekspresyjnej języka w grupie dziewcząt. Pozostałe wskaźniki obu testów, a także wykonywanie pozostałych testów neuropsychologicznych nie różniło się pomiędzy grupami chłopców i dziewcząt z ADHD. W licznych badaniach

autorzy podkreślają możliwość wpływu płci na obecność dysfunkcji poznawczych mierzonych różnymi testami neuropsychologicznymi. Część badaczy podkreśla, że dziewczynki lepiej wykonują różne zadania [2], w innych badaniach wskazuje się na dodatkowy wpływ podtypu ADHD. Wodka i wsp. wykazali znaczącą interakcję dla błędów perseweracyjnych w zadaniu fluencji słownej. Chłopcy z ADHD-C i ADHD-HI wykonywali test lepiej niż dziewczynki z tym samym rozpoznaniem, natomiast dziewczynki z ADHD-IA wykonywały zadanie lepiej niż chłopcy z tym samym rozpoznaniem [448].

7.6.1. TEST CIĄGŁEGO WYKONANIA (CPT)

Pacjenci z ADHD w porównaniu z grupą kontrolną popełniali znacząco więcej błędów w teście CPT i udzielali istotnie mniej poprawnych odpowiedzi. Średnie czasy reakcji nie różnicowały obu grup.

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy ADHD nie stwierdzono różnicy w wykonywaniu testu CPT pomiędzy podgrupami. Natomiast w podgrupie pacjentów z rozpoznaniem podtypem mieszanym ADHD w porównaniu z osobami zdrowymi średnie czasy reakcji były znacznie dłuższe, popełniali oni więcej błędów, a także udzielali znacząco mniej odpowiedzi poprawnych. Nie stwierdzono takich różnic pomiędzy ADHD-IA i grupą kontrolną. Natomiast porównując pacjentów z ADHD-C i pacjentów z ADHD-IA wykazano, że średnie czasy reakcji u tych pierwszych były znacznie dłuższe. Pozostałe zmienne nie różniły się w obu podgrupach.

Analizując uzyskane wyniki w odpowiednich grupach wiekowych stwierdzono, że pacjenci z najmłodszej grupy wiekowej w porównaniu z dziećmi z grupy kontrolnej w tym samym przedziale wiekowym różnią się pod względem wszystkich ocenianych wskaźników CPT. Średnie czasy reakcji były istotnie dłuższe, popełniali znacznie więcej błędów, a także udzielali mniej poprawnych odpowiedzi. Natomiast starsi i najstarsi pacjenci w porównaniu ze swoimi zdrowymi rówieśnikami różnili się istotnie jedynie liczbą odpowiedzi poprawnych. Pozostałe wskaźniki testu nie różniły się w obu grupach po uwzględnieniu wyróżnionych przedziałów wiekowych.

Chłopcy z ADHD w porównaniu z chłopcami z grupy kontrolnej udzielali istotnie mniej prawidłowych odpowiedzi. Pozostałe wskaźniki testu nie różniły się w obu podgrupach. Natomiast nie wykazano różnic w wykonywaniu CPT pomiędzy dziewczynkami z grupy badanej i kontrolnej.

Wyniki wielu badań wykazują, że pacjenci z ADHD, szczególnie z podtypem mieszanym zaburzenia, charakteryzują się dłuższym średnim czasem reakcji, mają istotnie mniej reakcji poprawnych, a znacznie więcej reakcji błędnych [6, 45, 396]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Borkowską AR. pokazują, że CPT nie jest metodą umożliwiającą diagnozę różnicową ADHD-C oraz ADHD-IA, ponieważ uzyskiwane wyniki w obu grupach klinicznych są bardzo podobne [66]. Natomiast test zdecydowanie różnicuje pacjentów z poszczególnymi podtypami zaburzenia od osób zdrowych. Autorka podkreśla też, że z punktu widzenia deficytów występujących w ADHD ważny jest też rodzaj błędów popełnianych przez osoby badane, ponieważ każdy z nich jest wskaźnikiem nieco innych trudności. W teście można mierzyć trzy rodzaje błędów. Błędy pominięcia (brak reakcji na literę X następującą po A), które świadczą o deficytach koncentracji przez dłuższy czas, czyli podtrzymywania uwagi. Błędy nadreakcji na literę X, które świadczą o trudnościach dzieci w zakresie uwagi, o braku koncentracji na bodźcu

w powiązaniu z pamięcią operacyjną. Błędy nadreakcji na inną literę, które stanowią współczynnik impulsywności, czyli trudności w hamowaniu reakcji na bodziec, który tej reakcji nie powinien wywołać. W aktualnie prowadzonym badaniu mierzono jedynie ogólną liczbę błędów i zaobserwowano, że w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z ADHD, ADHD-C oraz z ADHD w najmłodszej grupie wiekowej popełniali istotnie więcej błędów. Dodatkowo stwierdzono, że większa liczba popełnianych błędów charakteryzuje jedynie dzieci przed 10 r.ż.

7.6.2. METODA EKSPERYMENTALNA OPRACOWANA NA PODSTAWIE TESTU STROOPA

Pacjenci z ADHD w porównaniu z osobami zdrowymi istotnie dłużej wykonywali część A próby Stroopa, co świadczy o ich większych trudnościach w wydobywaniu nazw kolorów i mniejszej płynności językowej. Popełniali oni także znacząco więcej błędów we wszystkich częściach próby Stroopa, a to wskazuje na istnienie wielu deficytów mierzonych podczas próby Stroopa. Pozostałe badane wskaźniki testu nie różniły się pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

Po podziale grupy badanej na trzy podtypy ADHD stwierdzono, że pacjenci z podtypem ADHD-C istotnie dłużej wykonują część B próby Stroopa w porównaniu z pacjentami ADHD-IA, co może świadczyć o obecności większych wahań uwagi lub współwystępowaniu trudności w czytaniu. Pozostałe zmienne próby Stroopa nie różnicowały wyróżnionych podgrup. Z kolei pacjenci z podtypem ADHD-C w porównaniu z grupą kontrolną istotnie dłużej wykonywali część A próby Stroopa, popełniali znacznie więcej błędów we wszystkich jej częściach, a także różnili się wskaźnikiem interferencji dla błędów. Większa ilość błędów w części C oraz wyższy wskaźnik interferencji oznacza, że zadanie wymagające intencjonalnego wyhamowania automatycznej reakcji (niezgodnej z oczekiwaniami) było dla dzieci z podtypem mieszanym znacznie trudniejsze niż dla dzieci zdrowych. Większa ilość błędów w zadaniu nazywania kolorów, gdy materiał miał charakter neutralny (A) oraz konfliktowy (C), ale jednocześnie wyższy wskaźnik interferencji dla błędów oznacza, że popełniane błędy wynikają głównie z większych problemów z hamowaniem reakcji, a nie trudności w nazywaniu. Pozostałe wskaźniki testu nie różniły się pomiędzy grupami. Natomiast nie wykazano różnic w wykonywaniu próby Stroopa pomiędzy pacjentami z podtypem ADHD-IA oraz grupą kontrolną. Dodatkowo porównując dwa podtypy, nieuważny i mieszany, wykazano, że pacjenci z podtypem ADHD-C istotnie dłużej wykonywali część A i B testu w porównaniu z pacjentami z podtypem ADHD-IA. Pozostałe badane wskaźniki testu nie różnicowały obu podgrup.

Wykazano także różnicę w wykonywaniu próby Stroopa pomiędzy chorymi i osobami zdrowymi w wyróżnionych grupach wiekowych. Dzieci z ADHD z najmłodszej grupy wiekowej w porównaniu z odpowiednią grupą dzieci zdrowych istotnie dłużej wykonywały część A testu, popełniały znacznie więcej błędów we wszystkich częściach próby Stroopa, dodatkowo wskaźnik interferencji dla błędów był wyższy w tej grupie. Pozostałe badane wskaźniki nie różniły się w obu grupach. Pacjenci ze starszej grupy wiekowej w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej wykonywali wszystkie części próby Stroopa w znacznie dłuższym czasie, popełniali znacząco więcej błędów w części

A i B testu. Pozostałe zmienne nie różniły się w obu grupach. Natomiast nie stwierdzono różnic w wykonywaniu próby Stroopa w najstarszej grupie wiekowej.

Chłopcy z rozpoznaniem ADHD w porównaniu z chłopcami z grupy kontrolnej popełniali znacznie więcej błędów w części A i B testu. Pozostałe oceniane zmienne próby Stroopa nie różnicowały obu grup chłopców. Nie wykazano też różnic w wykonywaniu testu przez dziewczynki z grupy badanej i kontrolnej.

Zgodnie z oczekiwaniami, po uwzględnieniu podziału grupy badanej ze względu na podtypy oraz wiek, największe trudności mierzone podczas próby Stroopa stwierdzono u pacjentów z podtypem mieszanym ADHD oraz w najmłodszej i starszej grupie wiekowej. Tym samym zaobserwowano zmiany w wynikach uzyskiwanych podczas wykonywania testu związane z wiekiem pacjentów (nie obserwowano różnic w najstarszej grupie). Uzyskane wyniki są częściowo zgodne z doniesieniami innych autorów, którzy wskazują, że największe trudności w wykonywaniu testu mają dzieci z ADHD-C, a błędy są generalnie lepszym wskaźnikiem różnicującym poszczególne grupy [66, 244]. Borkowska AR. wykazała, że pacjenci z ADHD-C w porównaniu z grupą kontrolną różnili się we wszystkich mierzonych wskaźnikach próby Stroopa. Autorka dodatkowo stwierdziła, że pacjenci z podtypem ADHD-C i ADHD-IA nie różnią się czasem wykonywania części A i B zadania, natomiast różnią się w zakresie wszystkich pozostałych wskaźników (odmiennie niż w prezentowanej pracy). Różnice mogą wynikać między innymi z włączenia do grupy badanej większej grupy pacjentów z trudnościami w czytaniu.

7.6.3. TEST SORTOWANIA KART WISCONSIN (WCST)

Każdy z ocenianych parametrów WCST ocenia różne procesy składające się na sprawność pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Błędy perseweracyjne oznaczają niezdolność do zmiany odpowiedzi z powodu ignorowania bodźców istotnych i są najbardziej wrażliwe na dysfunkcje w obrębie kory przedczołowej. Z kolei błędy nieperseweracyjne są związane w znacznym stopniu z funkcjami uwagi i wskazują na niezdolność unikania czynników rozpraszających. Liczba poprawnie ułożonych kategorii wskazuje na efektywność myślenia, wiążącą się m.in. z umiejętnością wykorzystywania wcześniejszych doświadczeń oraz włączaniem nowych informacji. Natomiast odsetek reakcji zgodnych z myśleniem koncepcyjnym wiąże się ze sprawnością utrzymania w pamięci kryterium reakcji oraz kontrolą myślenia. Liczba prób potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii wskazuje na sprawność formułowania koncepcji logicznej [63].

Analizując badane wskaźniki testu Wisconsin stwierdzono, że pacjenci popełniali znacznie więcej błędów perseweracyjnych, mieli mniej reakcji zgodnych z koncepcją logiczną, a także układali mniej poprawnych kategorii w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Pozostałe zmienne WCST nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Uwzględniając podział grupy badanej na podtypy stwierdzono jedynie, że pacjenci z ADHD-HI popełniają znacznie więcej błędów perseweracyjnych w porównaniu z pacjentami z ADHD-C. Pozostałe wskaźniki WCST nie różniły się pomiędzy podgrupami. Porównując wykonywanie WCST pomiędzy pacjentami z podtypem ADHD-IA i osobami z grupy kontrolnej stwierdzono, że chorzy popełniają istotnie więcej błędów perseweracyjnych niż osoby zdrowe. Pozostałe wskaźniki nie różniły się między grupami. Natomiast pacjenci z ADHD-C znacznie różnili się w porównaniu z grupą kontrolną zarówno ilością błędów perseweracyjnych, jak i nieperseweracyjnych, mieli mniej reakcji

zgodnych z koncepcją logiczną, a także układali mniej poprawnych kategorii. Jedynie liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii nie różniła się w obu grupach. Zgodnie z oczekiwaniami wykazywali oni, w porównaniu z grupą kontrolną, najwięcej nieprawidłowości mierzonych WCST spośród wszystkich wydzielonych na podstawie różnych kryteriów grup (wiek, płeć, podtypy). Natomiast nie wykazano różnic w wykonywaniu WCST pomiędzy pacjentami z ADHD-IA i ADHD-C. Badania innych autorów są sprzeczne, jednak często wskazuje się na znaczne różnice w wykonywaniu testu WCST pomiędzy pacjentami z podtypem mieszanym ADHD a chorymi z ADHD-IA oraz grupą kontrolną. Najczęściej pacjenci udzielają mniej poprawnych odpowiedzi, popełniają więcej błędów perseweracyjnych, a także układają mniej poprawnych kategorii. W badaniach Solanto i wsp. różnice te jednak zaniknęły po uwzględnieniu ilorazu inteligencji pacjentów [396].

Analizując uzyskane wyniki testu WCST w trzech grupach wiekowych stwierdzono znaczne różnice w jego wykonywaniu pomiędzy pacjentami i osobami zdrowymi. Chorzy z najmłodszej grupy wiekowej w porównaniu z dziećmi w odpowiednim wieku z grupy kontrolnej popełniali więcej błędów perseweracyjnych, mieli mniej reakcji zgodnych z koncepcją logiczną i wykazywali się mniejszą liczbą poprawnie ułożonych kategorii. Różnice w tej grupie wiekowej były podobne do wykazanych w całej grupie badanej. Grupa wiekowa 10–12 lat z ADHD w porównaniu z kontrolą w odpowiednim wieku popełniała istotnie więcej błędów perseweracyjnych, układała mniej poprawnych kategorii, ale także użyła mniejszą liczbę kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii. Natomiast najstarsza grupa wiekowa pacjentów z ADHD w porównaniu z osobami zdrowymi popełniała istotnie więcej błędów nieperseweracyjnych, a więc takich, które wynikają z niezdolności unikania bodźców rozpraszających. Pozostałe wskaźniki testu nie różnicowały wyodrębnionych podgrup. Obserwując różnice w wykonywaniu testu w poszczególnych grupach wiekowych można zaobserwować, że deficyty poznawcze mierzone WCST zmniejszają się, ale też zmieniają się wraz z dorastaniem pacjentów. Wiele doniesień opartych o obserwację objawów ADHD wskazuje na ich zmianę na przestrzeni lat, co często skutkuje zmianą rozpoznania podtypu zaburzenia. Jednak ostatnie badania pokazują, że jest to najczęściej zmiana behawioralna, ponieważ niektóre deficyty neuropsychologiczne są stabilne u chorych z ADHD, a dowodem na to są przetrwałe zaburzenia poznawcze występujące u młodzieży i dorosłych [57, 152]. U młodzieży i osób dorosłych obserwuje się zaburzenia uwagi, funkcji wykonawczych, kontroli impulsów i uczenia się werbalnego. Jednak w tej grupie można się spodziewać większego zróżnicowania deficytów, ze względu na doświadczenia życiowe i społeczne, jakość i długość edukacji, stosowanie mniej lub bardziej efektywnych form kompensacji trudności [66].

Po podziale grupy badanej i kontrolnej ze względu na płeć stwierdzono, że chłopcy z ADHD popełniali istotnie więcej błędów perseweracyjnych, mieli mniej reakcji zgodnych z koncepcją logiczną, a także ułożyli mniej poprawnych kategorii. Pozostałe wskaźniki nie różniły się w obu grupach, a wykazane zmiany były podobne do obserwowanych w całej grupie badanej. Nie wykazano różnic w wykonywaniu WCST przez dziewczynki z ADHD i z grupy kontrolnej.

7.6.4. TEST ŁĄCZENIA PUNKTÓW (TMT) A I B

Test Łączenia Punktów A i B wymaga od osób badanych natychmiastowego rozpoznawania symbolicznego znaczenia liczb i liter, zdolności do systematycznego przeszukiwania strony, aby zidentyfikować następną liczbę lub literę zgodnie z precyzyjnie określoną kolejnością, plastyczności w integrowaniu serii numerycznych i alfabetycznych oraz wykonania tych wszystkich zadań pod presją czasu [66]. Przyjęto, że wskaźnikiem w tej metodzie jest tylko czas wykonania próby, ponieważ popełniane błędy zdarzały się sporadycznie i dlatego nie zostały potraktowane jako wskaźnik jakości reakcji. Część A TMT charakteryzuje się mniejszymi wymaganiami poznawczymi niż część B.

Pacjenci z rozpoznaniem ADHD wykonywali obie części testu TMT w podobnym czasie, co osoby z grupy kontrolnej.

Uwzględniając również podział grupy badanej ze względu na podtypy ADHD nie stwierdzono różnic w jego wykonywaniu pomiędzy wyróżnionymi podgrupami. Podobnie czasy wykonywania obu części TMT nie różniły się pomiędzy pacjentami z podtypem mieszanym oraz nieuważnym a grupą kontrolną, a także chorymi z ADHD-IA i ADHD-C.

Nie stwierdzono również różnicy w wykonaniu TMT pomiędzy pacjentami i osobami z grupy kontrolnej w przedziale wiekowym 7–9 lat oraz 10–12 lat. Natomiast pacjenci z ADHD z najstarszej grupy wiekowej wykonywali część B testu TMT znacznie dłużej niż ich zdrowi rówieśnicy. Wyższe wyniki badanych w tym zakresie świadczą o ich mniejszych zdolnościach koncentracji na zadaniu i większych trudnościach w przetrzności uwagi, szybkości motorycznej oraz wzrokowego przeszukiwania. Średni czas wykonania TMT A nie różnił się w obu grupach.

Chłopcy z ADHD i z grupy kontrolnej oraz dziewczynki z obu grup wykonywały części A i B testu w podobnym czasie.

Uzyskane wyniki wskazują na możliwość utrzymywania się deficytów neuropsychologicznych mierzonych TMT u młodzieży z ADHD. Tylko w najstarszej grupie wiekowej wykryto różnice w wykonaniu części B TMT. Natomiast brak różnic w wykonaniu testu pomiędzy wyróżnionymi powyżej podgrupami jest zgodny z niektórymi doniesieniami. Pasini i wsp. wykazali, że pacjenci z ADHD, też po uwzględnieniu podziału na podtypy zaburzenia, w porównaniu z grupą kontrolną wykonują obie części testu w podobnym czasie. Autorzy stwierdzili również, że wskaźniki wykonania TMT nie różnicują ADHD-C i ADHD-IA [322].

7.6.5. TEST PORÓWNYWANIA ZNANYCH KSZTAŁTÓW (MFFT)

Wykonując test MFFT pacjenci w porównaniu z osobami zdrowymi znacznie częściej popełniali błędy. Dodatkowo wartość wskaźnika WIM była wyższa w grupie badanej niż kontrolnej. Oznacza to, że pacjenci wykazują tendencję do refleksyjności, jednak w porównaniu z osobami zdrowymi byli mniej refleksyjni w podejmowaniu decyzji. Wskaźnik impulsywności wskazuje na miejsce osoby badanej na kontinuum „impulsywność-refleksyjność”. Wartości ze znakiem „+” świadczą o impulsywności, ze znakiem „-” o refleksyjności. Im wyższa wartość bezwzględna, tym większe nasilenie odpowiedniej cechy funkcjonowania poznawczego [66]. Pozostałe wskaźniki testu nie różniły się pomiędzy grupami.

Uwzględniając podział grupy badanej ze względu na trzy podtypy ADHD nie wykazano znacznych różnic w wykonywaniu MFFT pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Natomiast pacjenci z rozpoznaniem podtypu mieszanego ADHD w porównaniu z osobami zdrowymi istotnie częściej popełniali w teście błędy, a obliczony wskaźnik impulsywności był u nich wyższy, jednak miał wartość ujemną. Pozostałe wskaźniki MFFT nie różniły się pomiędzy grupami. Dodatkowo stwierdzono, że pacjenci z podtypem ADHD-IA w porównaniu z grupą kontrolną, ale także z pacjentami z ADHD-C nie różnią się wykonywaniem testu MFFT.

Uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na wiek wykazano znaczne różnice w wykonaniu testu Kagana pomiędzy pacjentami z ADHD a osobami zdrowymi w najmłodszej grupie wiekowej. Popełniali oni więcej błędów, co może być interpretowane jako przejaw zachowań impulsywnych, bez dbałości o poprawność odpowiedzi. Standardowym sposobem zachowania w tym przypadku są reakcje typu zgadywanie. Obliczony wskaźnik WIM był wyższy u najmłodszych pacjentów, jednak nadal miał wartości ujemne. Czas do momentu uzyskania pierwszej odpowiedzi w obu grupach nie różnił się. Według autora metody o stylu poznawczym osoby badanej możemy mówić tylko wtedy, gdy istnieje zgodność wskaźników czasu i błędów wskazujących na ten sam sposób wykonania, czyli szybki i z dużą liczbą błędów w stylu impulsywnym oraz powolny i z małą liczbą błędów w stylu refleksyjnym. Na podstawie przeprowadzonych obliczeń nie można wyciągać jednoznacznych wniosków o stylu poznawczym pacjentów. Podobnie pacjenci w wieku 10–12 lat w porównaniu z grupą kontrolną w tym samym wieku znacznie częściej popełniali błędy, a obliczony WIM był u nich wyższy. Czas reakcji do uzyskania pierwszej odpowiedzi w teście nie różnił się pomiędzy grupami. Natomiast czas reakcji do pierwszej odpowiedzi w najstarszej grupie wiekowej był istotnie dłuższy u pacjentów w porównaniu z osobami w odpowiednim wieku z grupy kontrolnej, co świadczy o ich dłuższym zastanawianiu się nad odpowiedzią, poprawnością reakcji. Pozostałe oceniane wskaźniki MFFT nie różniły się pomiędzy grupami.

Według niektórych autorów czas latencji w MFFT różnicuje badane grupy dzieci zdrowych oraz dzieci z ADHD [66]. Uważa się, że istotny wpływ na czas pierwszej reakcji ma wiek dzieci. Hamowanie reakcji w zakresie procesów poznawczych, która to funkcja zaliczana jest do grupy funkcji wykonawczych, kształtuje się w okresie rozwoju dziecka. Różnic pomiędzy dziećmi z ADHD i zdrowymi w aspekcie wskaźnika latencji czasu reakcji można spodziewać się u dzieci młodszych. Wówczas można przewidywać wolniejszy przebieg procesu rozwoju funkcji hamowania reakcji u dzieci z ADHD i problemy widoczne jedynie we wcześniejszym etapie rozwoju, co częściowo zostało potwierdzone w aktualnie prowadzonym badaniu.

Uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na płeć wykazano, że chłopcy z ADHD popełniali istotnie więcej błędów w porównaniu z chłopcami z grupy kontrolnej. Nie różnili się natomiast pozostałymi badanymi zmiennymi MFFT.

Dziewczynki z ADHD wykonywały test podobnie jak dziewczynki z grupy kontrolnej.

W żadnej z wyróżnionych na podstawie podtypów, płci i wieku podgrup wskaźnik WIM nie osiągnął wartości dodatnich (choć był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej), co wskazywałoby na to, że pacjenci nie byli impulsywni w podejmowaniu decyzji poznawczych, a raczej wykazywali tendencje do refleksji nad odpowiedzią. Natomiast większa niż w grupie kontrolnej ilość błędów popełnianych przez chorych z całej grupy

badanej, z ADHD-C, w najmłodszej i starszej grupie wiekowej oraz przez chłopców z ADHD może świadczyć o ich impulsywności w podejmowaniu decyzji, ale również o braku dokładności spostrzegania wynikającym z zakłócenia uwagi, albo o zaburzeniach samego procesu percepcji wzrokowej.

Częściowo odmienne wyniki uzyskała w swojej pracy Borkowska AR., która wykazała, że wszystkie mierzone wskaźniki testu różnicowały grupę ADHD-C, ADHD-IA oraz kontrolną, a także oba podtypy pomiędzy sobą. Pacjenci, szczególnie z ADHD-C, popełniali znacznie więcej błędów, a ich czasy reakcji do pierwszej odpowiedzi były szybsze. Dodatkowo wskaźnik WIM w grupie z rozpoznaniem ADHD-C osiągał wartości dodatnie, chociaż był niski [66]. W kolejnym badaniu Crawford i Dewey, stwierdzili, że typowe zaburzenia wzrokowo-przestrzenne występują wyraźniej u dzieci, u których współwystępuje kilka zaburzeń rozwojowych, w tym rozwojowe zaburzenia motoryczne, trudności w czytaniu oraz ADHD [104].

7.6.6. TEST FIGURY ZŁOŻONEJ REY'A – OSTERRIETHA (ROCF)

Pacjenci w porównaniu z grupą kontrolną uzyskiwali znacznie mniej punktów podczas przerysowywania figury i jej reprodukcji z pamięci. Oznacza to, że podczas kopiowania i reprodukcji z pamięci dokładność spostrzegania była gorsza u dzieci z ADHD niż u dzieci zdrowych. Dokładność spostrzegania w teście Rey'a jest zależna od czynnika niespecyficznego uwagi i od przebiegu procesu spostrzegania. Mała dokładność spostrzegania może pogarszać jakość zapamiętywania szczegółów, co w badaniu ujawniło się w postaci mniejszej liczby punktów w reprodukcji z pamięci u dzieci z ADHD. Dodatkowo chorzy wykonywali reprodukcję z pamięci w znacznie krótszym czasie, co może być związane z szybszym ukończeniem zadania z powodu zapamiętania mniejszej liczby szczegółów lub mniejszej wytrwałości w ich przypominaniu sobie. Czas wykonania kopii nie różnił się pomiędzy grupami.

Wykazano również, że grupa badana w porównaniu z grupą kontrolną różniła się znacznie zastosowaniem typu kategorii podczas przerysowywania rysunku. W grupie dzieci z rozpoznaniem ADHD 51% uzyskało 1 i 2 kategorię (kontrola 68%). Natomiast 38% zastosowało, zaliczane do mniej efektywnych, kategorie 3 i 4 (grupa kontrolna 30%), kolejne 12% kategorię o jeszcze wyższym wskaźniku 5 i 6 (osoby zdrowe, które zastosowały tylko kategorię 5–2%). Nie wykazano natomiast istotnych różnic w przypadku typu wykonania reprodukcji z pamięci. Zarówno pacjenci, jak i osoby z grupy kontrolnej stosowali najczęściej najbardziej efektywne kategorie 1 i 2 (odpowiednio 43% i 50%). Kolejne 26% pacjentów kategorie 3 i 4 (grupa kontrolna 33%), natomiast 30% kategorie o najwyższych wskaźnikach 5, 6 i 7 (grupa kontrolna 17%, zastosowała tylko kategorie 5 i 7).

Analizując różnice w wykonaniu testu Rey'a przez pacjentów z wyróżnionymi wg klasyfikacji DSM-IV podtypami ADHD nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi podgrupami. Porównując z kolei pacjentów z rozpoznaniem podtypu mieszane ADHD z osobami z grupy kontrolnej wykazano, że pacjenci uzyskiwali znacznie mniej punktów podczas rysowania kopii i reprodukcji z pamięci, a także wykonywali reprodukcję z pamięci w istotnie krótszym czasie. Czas wykonania kopii był podobny w obu grupach. Tym samym wyniki uzyskane przez chorych z ADHD-C były podobne

do uzyskanych przez całą grupę badaną. Natomiast pacjenci z rozpoznaniem podtypu ADHD-IA wykonywali test podobnie jak osoby zdrowe i pacjenci z ADHD-C.

Podczas przerysowywania rysunku kategorię 1 i 2 zastosowało 53% pacjentów z ADHD-IA, 33% z ADHD-HI i 52% chorych z ADHD-C. Kolejne kategorie 3 i 4 zastosowało odpowiednio 33%, 67% i 36% pacjentów. Wyniki pokazują, że zarówno pacjenci z ADHD-C, jak i ADHD-IA najczęściej stosowali dwie pierwsze kategorie, natomiast pacjenci z ADHD-HI kolejne dwie. Chorzy z ADHD-IA oraz ADHD-C najrzadziej stosowali kategorie o wskaźnikach 5 i 6 (odpowiednio 13% i 12%). Z kolei pacjenci z ADHD-HI nie stosowali kategorii o najwyższych wskaźnikach 5, 6 i 7. Podczas wykonywania reprodukcji z pamięci 27% pacjentów z ADHD-IA, 50% z ADHD-HI oraz 46% z ADHD-C zastosowało kategorię 1 i 2. Kolejne kategorię 3 i 4 stosowało odpowiednio 33%, 50% oraz 21% chorych. Natomiast 40% pacjentów z ADHD-IA zastosowało kategorię o wskaźniku 5 i 6, a 32% z ADHD-C o wskaźniku 5, 6 i 7. Grupa z ADHD-HI nie zastosowała kategorii o najwyższych wskaźnikach 5–7. Z powyższego rozkładu wynika, że kategorie o najwyższych wskaźnikach 5–7 najczęściej stosowali pacjenci z ADHD-IA, natomiast wykonanie przez nich reprodukcji z pamięci najrzadziej było zaliczane do dwóch pierwszych kategorii. Uzyskane przez grupę z ADHD-HI wyniki pokazują, że wykonanie obu części zadania ROCF wiązało się u nich z podobnymi problemami. Z kolei reprodukcja figury z pamięci powodowała największe trudności u pacjentów z ADHD-IA. Porównując grupy z ADHD-C oraz ADHD-IA z grupą kontrolną stwierdzono, że jedynie pacjenci z podtypem nieuważnym wykonują ROCF odmiennie i podczas reprodukcji z pamięci częściej uzyskują kategorie o najwyższych wskaźnikach 5–7. Jednak różnice te zarówno w przerysowywaniu rysunku oraz reprodukcji figury z pamięci nie różniły się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Pacjenci z najmłodszej grupy wiekowej w porównaniu z osobami zdrowymi w odpowiednim wieku uzyskiwali istotnie mniej punktów podczas rysowania kopii oraz reprodukcji z pamięci, a także wykonywali reprodukcję z pamięci w krótszym czasie. Czas rysowania kopii był podobny w obu grupach. Uzyskane wyniki były podobne do obserwowanych w całej grupie badanej. Pacjenci ze starszej grupy wiekowej w porównaniu ze zdrowymi w odpowiednim wieku uzyskiwali znacznie mniej punktów podczas rysowania kopii figury oraz wykonywali reprodukcję z pamięci w istotnie krótszym czasie. Pozostałe zmienne testu nie różnicowały obu grup. Natomiast chorzy z najstarszej grupy wiekowej (13–17 lat) wykonywali ROCF podobnie jak ich zdrowi rówieśnicy.

Pacjenci z najmłodszej grupy wiekowej w 42% zastosowali kategorię 2 (natomiast osoby zdrowe w 64% kategorię 1 i 2), w 35% kategorię 3 i 4 (grupa kontrolna w 30%), natomiast w 22% kategorię o wyższym wskaźniku 5 i 6 (grupa kontrolna w 5% tylko kategorię 5). Wynika z tego, że pacjenci częściej niż ich zdrowi rówieśnicy stosowali kategorie 3–7, natomiast rzadziej pozostałe (tylko 2, ich rówieśnicy 1 oraz 2). W przypadku wykonywania reprodukcji z pamięci 32% pacjentów zastosowało kategorię 2 (grupa kontrolna: 42% kategorię 1 i 2), 19% kategorię 3 i 4 (kontrola 30%), natomiast 48% kategorię 5, 6 i 7 (kontrola 27% kategorię 5 i 7), a więc w tym przypadku pacjenci znacznie częściej stosowali kategorie o najwyższych wskaźnikach 5–7. W kolejnej grupie wiekowej (10–12 lat) w przypadku wykonywania kopii chorzy w 55% zastosowali kategorię 1 i 2 (kontrola 71%), w 39% kategorię 3 i 4 (kontrola 29%), natomiast w 6% kategorię 5 i 6 (grupa kontrolna nie zastosowała kategorii o wskaźniku 5–7). Podczas rysowania reprodukcji z pamięci pacjenci zastosowali kategorię 1 i 2 w 47% (kontrola

w 56%), kolejne kategorie 3 i 4 w 28% (kontrola w 34%), natomiast 25% kategorię 5 i 6 (kontrola w 10% kategorię 5 i 7). W najstarszej grupie wiekowej podczas wykonywania kopii pacjenci zastosowali kategorię 1 i 2 w 60% przypadków (kontrola w 67%), w 40% kategorię 3 i 4 (kontrola 33% kategorię 4), natomiast zarówno pacjenci, jak i osoby zdrowe nie zastosowały pozostałych kategorii o najwyższych wskaźnikach. Podczas wykonywania reprodukcji z pamięci 60% pacjentów zastosowało kategorię 1 i 2 (kontrola 67% kategorię 1), 40% kategorię 3 i 4 (kontrola 33%), natomiast zarówno chorzy, jak i osoby zdrowe nie zastosowały kategorii 5–7. W odróżnieniu od najmłodszych dzieci, w starszej, a szczególnie najstarszej grupie wiekowej, zarówno podczas przerysowywania rysunku, jak i reprodukcji z pamięci, procent pacjentów stosujących daną kategorię wykonania był bardzo zbliżony do obserwowanego w grupie kontrolnej. Istotne różnice w typie kategorii stwierdzono tylko w przypadku najmłodszej grupy wiekowej dla przerysowywania rysunku.

Po podziale grupy badanej i kontrolnej ze względu na płeć stwierdzono, że chorzy chłopcy uzyskali znacznie mniej punktów podczas rysowania kopii i reprodukcji z pamięci, oraz że reprodukcję z pamięci wykonywali w istotnie krótszym czasie. Pozostałe wskaźniki testu nie różnicowały obu grup.

Uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na płeć nie stwierdzono istotnych różnic w typie kategorii w przerysowywaniu figury i jej reprodukcji z pamięci w grupie chłopców. Chłopcy z ADHD zastosowali podczas przerysowywania figury kategorię 1 i 2 w 49% (grupa kontrolna w 68%), w 38% kategorię 3 i 4 (kontrola w 28%), natomiast kategorię 5 i 6 w 12% (grupa kontrolna tylko kategorię 5 w 4%). Podczas wykonywania reprodukcji z pamięci chłopcy w 43% zastosowali kategorię 1 i 2 (kontrola w 54%), kolejne kategorie 3 i 4 w 28% (kontrola w 26%), natomiast kategorie o wyższym współczynniku 5–7 w 29% (grupa kontrolna zastosowała tylko kategorię 5 i 7 w 19%).

Podsumowując przeprowadzoną analizę stwierdzono, że w porównaniu z grupą kontrolną zarówno cała grupa badana, jak i pacjenci z ADHD-C, z najmłodszej grupy wiekowej oraz chłopcy uzyskiwali znacznie mniej punktów podczas przerysowywania rysunku i reprodukcji z pamięci, a także wykonywali tę ostatnią w istotnie krótszym czasie. Chorzy z poszczególnymi podtypami ADHD nie różnili się w wykonywaniu ROCF. Wraz z wiekiem pacjentów różnice w wykonaniu ROCF znacznie zmniejszyły się i już w najstarszej grupie wiekowej uzyskane wyniki były podobne, jak u ich zdrowych rówieśników. Natomiast istotne różnice w kategorii uzyskanej w rysunkach stwierdzono jedynie porównując całą grupę badaną z osobami zdrowymi oraz w najmłodszej grupie wiekowej w przypadku przerysowywania figury.

Mniejsza liczba punktów w ROCF uzyskana przez poszczególnych pacjentów sugeruje, że wykazują oni objawy problemów wzrokowo-przestrzennych. Obserwowane braki w rysunkach mogą również wynikać z zakłóceń uwagi, ponieważ problemy z dokładnością spostrzegania, typowa pobieżność i brak kontroli czynności przeszukiwania wzrokowego, są charakterystycznymi trudnościami opisywanymi jako deficyty procesu uwagi. Problemy te wpływają również istotnie na czas wykonania reprodukcji z pamięci. Z punktu widzenia weryfikacji założenia o dysfunkcjach wykonawczych, w tym procesie planowania w ADHD, ważna wydaje się analiza wykonania testu ROCF we wskaźniku „kategoria”. Uzyskane różnice w typie kategorii świadczą o tym, że dzieci te w sytuacji przerysowywania, czyli patrząc, obserwując obiekt i przerysowując go, mają większe

trudności z zaplanowaniem i zorganizowaniem czynności rysowania oraz kontrolą przebiegu tej czynności. Natomiast w sytuacji reprodukcji z pamięci, gdy brak jest wzorca wzrokowego, który na bieżąco może pomagać w organizacji procesu rysowania, a jakość rysunku bazuje na pamięci operacyjnej, oceny kategorii uzyskiwane przez dzieci z ADHD były podobne, jak w grupie kontrolnej. Zatem wydaje się, że w takiej sytuacji nie można sugerować twierdzenie o problemach funkcjonowania wzrokowej pamięci operacyjnej u dzieci z ADHD. Reprodukacja z pamięci jest dla każdego dziecka trudniejszym zadaniem niż kopia z powodu konieczności wydobywania obrazu wzorca z pamięci. Zwykle oceny punktowe odzwierciedlające jakość i liczbę zapamiętanych elementów są niższe. Inna sytuacja ma miejsce w przypadku kategorii rysunku. Dzieci często poprawiają swój sposób rysowania w reprodukcji, ponieważ podczas procesu przerysowywania rysunku, krystalizuje się i powstaje mentalna reprezentacja obrazu figury, co pozwala na jej lepsze odtworzenie. Nieistotne różnice w wynikach uzyskanych przez dzieci z ADHD w reprodukcji z pamięci wskazują na brak problemów mentalnego konstruowania obrazu, a tym samym prawdopodobnie prawidłową organizację tej czynności. Uzyskane wyniki są zgodne z częścią wcześniejszych doniesień wskazujących na gorsze wykonywanie przez pacjentów z ADHD obu części ROCF oraz różnice w typie kategorii. Grodzinsky i Diamond stwierdzili, że kopia ROCF wytworzona przez dzieci z ADHD okazała się w ich badaniu istotnie gorzej zorganizowana niż dzieci z grupy kontrolnej, przy podobnym poziomie punktacji za ostateczną wersję [182]. Według niektórych autorów niewielkie efekty dysfunkcji wykonawczych mogą być obecne w wykonaniu każdego zadania uczenia się, ponieważ są to procesy kierujące intencjonalną aktywnością mentalną [122]. Zatem także w wykonaniu testu ROCF ten wpływ może być widoczny. Ale nie jest on na tyle zasadniczy, aby dzieci z ADHD uzyskały znacząco odmienne wyniki od dzieci z grupy kontrolnej.

7.6.7. ZADANIE FLUENCJI SŁOWNEJ

FLUENCJA FONOLOGICZNA (FF)

W teście FF osoby z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną udzielały znacznie mniej poprawnych odpowiedzi i wtrącały częściej słowa niezgodne z zadaniem. Pozostałe badane wskaźniki FF nie różniły się pomiędzy grupami.

Uwzględniając podział grupy badanej na poszczególne podtypy ADHD nie stwierdzono różnicy w wykonywaniu testu FF pomiędzy podgrupami. Natomiast pacjenci z rozpoznanym podtypem mieszanym ADHD w porównaniu z osobami zdrowymi użyli mniej słów poprawnych i więcej słów niezgodnych z ustaleniami. Pozostałe wskaźniki nie różnicowały obu podgrup. Nie wykryto żadnych różnic w wykonywaniu FF między ADHD-IA i grupą kontrolną. Natomiast stwierdzono, że pacjenci z ADHD-C w porównaniu z pacjentami z ADHD-IA częściej w zadaniu powtarzali słowa (większa liczba perseweracji). Pozostałe wskaźniki testu FF nie różniły się między grupami.

Po podziale grupy badanej na poszczególne przedziały wiekowe stwierdzono, że pacjenci w wieku 7–9 lat w porównaniu z grupą kontrolną w tym samym wieku udzielali znacznie mniej poprawnych odpowiedzi oraz wtrącali istotnie więcej słów niezgodnych z zadaniem. Pozostałe wskaźniki nie różnicowały obu podgrup. Pacjenci ze starszej gru-

py wiekowej w porównaniu z osobami zdrowymi w tym samym wieku użyli w zadaniu FF mniej słów oraz mniej słów poprawnych. Pozostałe wskaźniki FF nie różniły się pomiędzy grupami. Nie stwierdzono natomiast różnic w wykonywaniu testu FF w najstarszej grupie wiekowej.

Nie wykazano także istotnej różnicy w wykonywaniu zadania FF pomiędzy chłopcami z ADHD i z grupy kontrolnej oraz między dziewczynkami z obu grup.

W omawianej pracy zarówno pacjenci z ADHD, jak i ADHD-C oraz ADHD w najmłodszej grupie wiekowej udzielali znacząco mniej poprawnych odpowiedzi, a także wtrącali istotnie więcej słów niezgodnych z ustalonymi kryteriami. Może to wskazywać na ich większe trudności w płynności językowej. Natomiast chorzy z podtypem mieszanym znacząco częściej niż pacjenci z podtypem nieuważnym powtarzali słowa w czasie wykonywania zadania. Stwierdzono również, że dzieci z ADHD pomiędzy 10 i 12 r.ż. w porównaniu ze swoimi zdrowymi rówieśnikami udzieliły mniej poprawnych odpowiedzi i użyły znacząco mniej słów, co może między innymi świadczyć o trudnościach w wydobywaniu danych z pamięci. Podobnie, jak w przypadku powyżej opisywanych testów zaobserwowano różnicę w wykonaniu FF w zależności od wieku badanych. Również Pasini i współ., w cytowanej powyżej pracy, wskazywali na zależność wykonania testu (całkowitej liczby słów) od wieku badanego, ale również możliwości intelektualnych pacjenta [322].

FLUENCJA KATEGORIALNA (FK)

W teście FK pacjenci w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej znacznie częściej używali słów niezgodnych z ustaloną kategorią. Pozostałe wskaźniki testu nie różniły się pomiędzy grupami.

Po podziale grupy badanej na podtypy ADHD wykazano, że wyróżnione podgrupy pacjentów istotnie różnią się liczbą słów niezgodnych z kategorią. Była ona wyższa w podgrupie z podtypem ADHD-HI w porównaniu z podtypem ADHD-C. Chorzy nie różnili się pod względem pozostałych ocenianych wskaźników FK. Dodatkowo stwierdzono, że pacjenci z rozpoznaniem podtypem nieuważnym ADHD użyli w teście istotnie więcej słów niezgodnych z kategorią w porównaniu z osobami zdrowymi. Pozostałe wskaźniki nie różnicowały obu grup. Nie wykazano różnic w wykonywaniu testu FK pomiędzy pacjentami z ADHD-C i grupą kontrolną oraz ADHD-C i ADHD-IA.

Analizując różnice w wykonywaniu FK pomiędzy pacjentami i grupą kontrolną w poszczególnych grupach wiekowych stwierdzono, że pacjenci w wieku 10–12 lat istotnie częściej używali słów niezgodnych z kategorią. Natomiast pacjenci w wieku 13–17 lat wypowiadali znacznie mniej słów, a także słów zgodnych z kategorią. Nie wykazano różnic dla pozostałych wskaźników testu w starszej i najstarszej grupie wiekowej. Pacjenci w wieku 7–9 lat wykonywali zadanie FK podobnie, jak ich zdrowi rówieśnicy.

Wyniki analizowano również uwzględniając podział grupy badanej i kontrolnej ze względu na płeć. Pacjentki udzielały istotnie mniej poprawnych odpowiedzi w teście FK w porównaniu z dziewczynkami z grupy kontrolnej. Pozostałe wskaźniki testu nie różnicowały obu grup. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w wykonywaniu testu FK między chłopcami z rozpoznaniem ADHD i chłopcami z grupy kontrolnej.

W zadaniu fluencji kategorialnej, podobnie jak we wcześniej analizowanych testach, zaobserwowano różnice w wykonaniu zadania w wyróżnionych podgrupach: ze względu

na podtypy ADHD (w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z ADHD-IA podali więcej słów niezgodnych z kategorią, podobne zależności obserwowano w całej grupie badanej oraz pomiędzy ADHD-HI i ADHD-C), wiek (w grupie wiekowej 10–12 lat zależności takie same jak w całej grupie badanej, w najstarszej grupie wiekowej trudności dotyczyły ogólnej ilości słów i liczby słów poprawnych) oraz płeć (dziewczynki udzieliły mniej poprawnych odpowiedzi w FK), co może pośrednio potwierdzać heterogenność obserwowanych w ADHD deficytów.

Płynność słowna wymaga zaplanowania procesu aktualizacji, elastycznego stosowania strategii w celu przypomnienia jak największej liczby słów spełniających określone kryterium oraz wykrywania i korekty błędów [271]. Czynniki modyfikującymi poziom wykonania zadania są zmienne kulturowe, różnice indywidualne (m.in. możliwości intelektualne, poziom wykształcenia) oraz czynniki kliniczne [70]. Fluencja fonologiczna i kategoriałna wymaga uruchomienia różnych strategii przeszukiwania leksykonu umysłowego, a także odmiennego zaangażowania funkcji wykonawczych. Badania fluencji słownej w ADHD są nieliczne, autorzy często odwołują się do różnych wskaźników wykonania zadań (np. łączna liczba podanych słów, liczba błędów, klaster przełączenia), co w konsekwencji powoduje, że wnioski z badań nie są spójne.

7.7. BADANIA MOLEKULARNE

Analizując związek pomiędzy czternastoma polimorfizmami wybranych genów kandydujących a ADHD badano częstość występowania zarówno alleli, jak i genotypów tych polimorfizmów w grupie pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną, a także w podgrupach uwzględniających podział ze względu na podtypy ADHD i płeć.

Oceniając częstość występowania alleli badanych polimorfizmów genów w grupie badanej i kontrolnej stwierdzono istotne statystycznie różnice tylko w częstości występowania alleli polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2*. W grupie badanej allel G występował znacznie częściej. Stwierdzenie asocjacji allelowej pomiędzy polimorfizmem rs1800497 genu *DRD2* a ADHD może potwierdzać udział tego polimorfizmu genu w etiologii zaburzenia w badanej grupie pacjentów. Nie wykazano natomiast asocjacji genotypowej pomiędzy badanym polimorfizmem genu a ADHD. Uzyskane wyniki w zakresie allelu zwiększającego ryzyko wystąpienia ADHD są odmienne od prezentowanych w ostatnich latach wyników badań wskazujących na asocjację pomiędzy allelem A1 (w niniejszej pracy allel A) a ADHD [168, 228]. Różnice mogą być związane między innymi z heterogennością grupy badanej, stosowaniem różnych kryteriów wykluczających z badania (np. współwystępowania wielu dodatkowych zaburzeń psychicznych i rozwojowych, w tym zachowania i specyficznych umiejętności szkolnych), a także stosowaniem innych metod oceny. Uważa się, że u ludzi obecność allelu A1 polimorfizmu TaqIa genu *DRD2* związana jest z redukcją ekspresji receptora dopaminowego D2 w prążkowie, a także redukcją metabolizmu glukozy w prążkowie i obszarze kory przedczołowej. Wcześniejsze doniesienia wskazywały na związek genotypu A2A2 (w niniejszej pracy GG) z większym nasileniem objawów u dzieci z ADHD [360]. Natomiast w innych badaniach autorzy stwierdzili, że osoby młode z zaburzeniami zachowania lub kontroli impulsów, jednocześnie będące nosicielami allelu A1, częściej mają większe problemy z nadużywaniem alkoholu [138]. W badaniach prowadzonych przez Jochama i wsp.

w populacji osób zdrowych wykazano, że osoby posiadające allel A1 wykazują większe nieprawidłowości uczenia się w odpowiedzi na negatywne reakcje i podtrzymywania nowych nagradzanych odpowiedzi [205]. W kolejnej pracy tego samego zespołu wykazano dodatkowo, że osoby z genotypem GG w porównaniu z osobami z AG i AA uczą się unikać negatywnie wzmocnionych sygnałów relatywnie lepiej, a tym samym uczą się na swoich pomyłkach [224].

Badając natomiast częstości genotypów w całej grupie pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej istotne różnice wykazano wyłącznie w częstości występowania powtórzeń polimorfizmu 48 VNTR genu *DRD4*. Genotyp 47 występował w grupie badanej częściej. W prowadzonym badaniu najczęstszymi allelami, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej były allele z 2, 4 i 7 powtórzeń, co jest zgodne z pracą Changa i wsp. wskazującą na te właśnie allele, jako najbardziej powszechne w populacji. Chociaż ich częstość może się różnić w poszczególnych grupach etnicznych [87]. Wyniki licznych badań dotyczących polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* są rozbieżne, chociaż prowadzone w ostatnich latach metaanalizy wskazują na asocjację pomiędzy allelem z 7 powtórzeń (w pracy Li i wsp. również z 5 powtórzeń) i ADHD, a także podtypem mieszanym ADHD (lub w innych badaniach ADHD-IA) oraz ADHD u dorosłych [17, 58, 168, 238, 247]. Jednocześnie Li i wsp. w swojej metaanalizie stwierdzili dodatkowo, że allel z 4 powtórzeń zmniejsza ryzyko rozwoju ADHD [257]. W przedstawianej pracy częstość allelu z 4 powtórzeń była największa zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej (odpowiednio 74% i 85%, a więc u chorych była ona nieznacznie niższa). W dalszej kolejności występował allel z 7 powtórzeń (odpowiednio 14% i 9%, a więc nieznacznie częściej w grupie badanej) oraz z 2 (8% i 5%) oraz z 3 (3% i 1%) powtórzeń. Stwierdzenie asocjacji genotypowej, ale brak asocjacji allelowej pomiędzy polimorfizmem 48VNTR genu *DRD4* a ADHD może częściowo potwierdzać udział tego polimorfizmu genu w etiologii zaburzenia, jednak konieczne jest powtórzenie badań na znacznie większej grupie pacjentów.

Nie stwierdzono asocjacji allelowych oraz genotypowych pomiędzy polimorfizmami rs1799732 genu *DRD2*, rs6280 genu *DRD3*, rs1800955 genu *DRD4*, rs27072 genu *DAT*, rs463379 genu *DAT*, *VNTR* genu *DAT*, rs4680 genu *COMT*, rs17288723 genu *5HT2A*, rs363039 genu *SNAP25*, rs363043 genu *SNAP25*, rs363050 genu *SNAP25*, rs6265 genu *BDNF* i występowaniem ADHD, co wskazuje na brak ich udziału w rozwoju zaburzenia w grupie badanej.

Po podziale grupy badanej ze względu na podtypy ADHD stwierdzono asocjację genotypową pomiędzy polimorfizmem rs6265 genu *BDNF* a podgrupami pacjentów z ADHD-IA oraz ADHD-C. Wykazano istotnie statystyczną różnicę w występowaniu genotypu Val/Val w grupie pacjentów z podtypem nieuważnym i mieszanym ADHD, u których był on znacznie częstszy. Jednak należy pamiętać, że podgrupa pacjentów z ADHD-HI była najmniejsza liczebnie, co mogło wpłynąć na uzyskany wynik. Stwierdzenie asocjacji genotypowej, ale brak asocjacji allelowej pomiędzy polimorfizmem rs6265 genu *BDNF* może częściowo potwierdzać udział tego polimorfizmu genu w rozwoju objawów ADHD-IA oraz ADHD-C. Działanie BDNF na białka potencjalnie mogące mieć udział w patogenezie ADHD nie jest dobrze poznane. W kilku pracach zwraca się uwagę na związek badanego polimorfizmu genu z ADHD, podkreślając, że allel Val może być allelem ryzyka. Jednak w przeprowadzonej przez Gizera i wsp. metaanalizie obejmującej osiem doniesień (TDT oraz *case-control*), w których badano asocjację po-

między polimorfizmem rs6265 genu *BDNF* i ADHD nie uzyskano wyników wskazujących na istotną rolę badanego polimorfizmu w etiologii zaburzenia [168, 368]. Z kolei Lanktree i współ., badali asocjację pomiędzy 5 polimorfizmami genu *BDNF* (w tym rs6265) oraz 2 polimorfizmami *LIN-7* i ADHD u osób dorosłych. Stwierdzili oni preferencyjne przekazywanie zarówno allelu Val, jak i haplotypu zawierającego allel Val polimorfizmu Val66Met oraz allel T polimorfizmu C270T chorym osobom, wskazując tym samym, że mogą one stanowić czynnik ryzyka rozwoju ADHD u dorosłych [243].

Nie stwierdzono znaczących asocjacji allelowych oraz genotypowych pomiędzy pozostałymi badanymi polimorfizmami genów a podtypami ADHD.

Po podziale grupy badanej ze względu na płeć stwierdzono asocjację genotypową pomiędzy polimorfizmem 48VNTR genu *DRD4* oraz polimorfizmem rs1800497 genu *DRD2* a podgrupą chłopców z ADHD. Wykazano istotną statystycznie różnicę w występowaniu powtórzeń w grupie chłopców z ADHD. Powtórzenie 47 było w tej grupie częściej obserwowane. Natomiast powtórzenie 44 występowało rzadziej niż w grupie kontrolnej. Stwierdzona asocjacja genotypowa, ale jednocześnie brak allelowej pomiędzy polimorfizmem 48VNTR genu *DRD4* a ADHD u chłopców może częściowo potwierdzać udział tego polimorfizmu w etiologii zaburzenia u chłopców z badanej grupy. Znaczna przewaga liczebna chłopców w grupie badanej (zresztą zgodna z opisywaną częstością ADHD w populacji klinicznej chłopców i dziewczynek), a jednocześnie stwierdzenie asocjacji genotypowej pomiędzy badanym polimorfizmem genu i ADHD w grupie badanej, pozwala przypuszczać, że na tę różnicę prawdopodobnie miało wpływ samo rozpoznanie ADHD, a nie płeć badanych. Natomiast w przypadku polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2* stwierdzono istotną statystycznie różnicę w występowaniu genotypu GG w grupie chłopców z ADHD, u których był on częstszy, co może wskazywać na udział analizowanego polimorfizmu genu w rozwoju ADHD u chłopców z badanej grupy. Podobnie jak w przypadku powyższego polimorfizmu jest to raczej wpływ samego rozpoznania (stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości allelu G), a nie płci.

Nie stwierdzono asocjacji genotypowej pomiędzy pozostałymi badanymi polimorfizmami genów a ADHD w grupie chłopców oraz wszystkimi badanymi polimorfizmami genów a ADHD u dziewczynek, co wskazuje odpowiednio, że nie odgrywają one roli w etiologii ADHD w podgrupie chłopców oraz dziewcząt.

Z analizy mocy badania wynika, że mieści się ona w zakresach 4,4–41,6%. Można stąd wnioskować, że wpływ badanych polimorfizmów na wystąpienie ADHD był niewielki, a grupa badana nie była wystarczająco duża, by z jej pomocą wychwycić efekt genu o stosunkowo małym wpływie na zachorowanie. Dlatego aby, zmniejszyć ryzyko asocjacji fałszywie negatywnych, należałoby zwiększyć liczebność grupy badanej (najlepiej powyżej 1000 osób). Niewielkie wartości mocy są częste w badaniach dotyczących zaburzeń psychicznych, są one charakterystyczne dla chorób wieloczynnikowych o złożonym modelu dziedziczenia i mogą wynikać z niewielkiego wpływu badanych polimorfizmów na cechę.

W każdym przypadku sprawdzono zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga (HWE). W grupie kontrolnej dla wszystkich badanych polimorfizmów stwierdzono zgodność rozkładu genotypów z prawem HWE. Natomiast w przypadku grupy badanej tylko dla polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* wykazano brak zgodności rozkładu powtórzeń z prawem HWE. Postanowiono jednak uwzględnić wyniki badań asocjacyjnych, ponieważ dotyczyły one pacjentów, u których takie odchylenie

może być obserwowane np. wskutek związku badanego polimorfizmu z chorobą. Obserwowane w różnych populacjach odstępstwa od prawa Hardy'ego-Weinberga mogą mieć bardzo wiele przyczyn, m.in. allele badanego genu mogą znajdować się pod wpływem doboru naturalnego lub występuje tzw. „dryf genetyczny”, charakterystyczny dla małych populacji, w których eliminowanie pewnych genotypów może zachodzić na zasadzie losowej.

7.7.1. BADANIA MOLEKULARNE A TESTY NEUROPSYCHOLOGICZNE

W poniższym badaniu analizowano również związek poszczególnych zaburzeń funkcji poznawczych ocenianych wybranymi testami neuropsychologicznymi z poszczególnymi polimorfizmami badanych genów w grupie badanej oraz kontrolnej.

7.7.1.1. *DRD2* rs1800497

Stwierdzono, że średni czas reakcji w teście CPT u osób z grupy kontrolnej wykazywał związek z polimorfizmem rs1800497 genu *DRD2*. Osoby posiadające genotyp AA charakteryzowały się istotnie krótszymi czasami reakcji niż dzieci z genotypem GA i GG. Natomiast nie wykazano asocjacji pomiędzy badanym polimorfizmem genu i liczbą popełnionych błędów oraz udzielonych odpowiedzi poprawnych. Dlatego można sugerować tylko częściowo, że osoby z genotypem AA wykonywały test nieznacznie lepiej. Wskaźniki wykonania testu CPT przez pacjentów z ADHD nie wykazały związku z badanym polimorfizmem genu.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem próby Stroopa, TMT A i B, zadania FF i FK, testu WCST, MFFT oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej.

Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnego związku polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2* z obserwowanymi u badanych pacjentów dysfunkcjami poznawczymi.

7.7.1.2. *DRD2* rs1799732

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu ze wskaźnikami wykonania wszystkich wybranych testów neuropsychologicznych zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm rs1799732 genu *DRD2* nie jest związany z rozwojem ADHD w grupie badanej, ani nie ma wpływu na pojawiające się u badanych deficyty poznawcze.

Polimorfizm rs1799732 genu *DRD2* jest jednym z wielu wariantów genu receptora D2 badanym w etiologii różnych zaburzeń psychicznych. Polega on na delecji cytozynu w 141 regionie promotora poniżej miejsca rozpoczęcia transkrypcji (-141C Ins/Del) i związany jest z mniejszą aktywnością tego promotora. Tym samym uważa się, że jest to polimorfizm funkcjonalny [9]. Często wskazuje się na jego samodzielny udział, lub w interakcji z innymi genami w etiologii schizofrenii [367].

7.7.1.3. *DRD3* rs6280

W trakcie prowadzonej analizy stwierdzono związek czasu wykonania części A próby Stroopa przez pacjentów z ADHD z polimorfizmem rs6280 genu *DRD3*. Pacjenci z genotypem CC istotnie krócej wykonywali tę część testu niż chorzy z genotypem TC, co świadczy o ich mniejszych trudnościach w wydobywaniu nazw kolorów i większej płynności językowej. Nie wykazano natomiast zależności z ilością popełnianych błędów w tej części próby Stroopa oraz z wykonywaniem części B.

Dodatkowo w grupie pacjentów wykazano związek badanego polimorfizmu genu z czasem wykonywania części C próby Stroopa. Chorzy posiadający genotyp CC istotnie krócej wykonywali tę część testu niż pacjenci z genotypem TT i TC. Nie stwierdzono związku polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* z ilością błędów popełnianych przez pacjentów z ADHD w części C próby Stroopa. Dodatkowo w grupie badanej stwierdzono związek badanego polimorfizmu genu ze wskaźnikiem interferencji dla czasu. Dla pacjentów z genotypem CC był on istotnie krótszy niż dla pacjentów z genotypem TC i TT. Oznacza to, że zadanie wymagające intencjonalnego wyhamowania automatycznej reakcji było dla nich łatwiejsze, tym samym mieli oni mniejsze problemy z hamowaniem reakcji. Uzyskane wyniki wskazują na udział polimorfizmu rs6280 genu *DRD3* w rozwoju deficytów poznawczych występujących w grupie badanej, a ocenianych podczas wykonywania próby Stroopa. Pozostałe oceniane wskaźniki próby Stroopa nie wykazywały zależności z polimorfizmem rs6280 genu *DRD3*.

Nie stwierdzono natomiast związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, TMT A i B, zadania FF oraz FK, WCST, MFFT oraz figury ROCF w grupie badanej i kontrolnej.

Wyniki dotyczące udziału genu *DRD3* w etiologii ADHD są niejednoznaczne. Guan i wsp. wskazali na jego granicznie istotny związek z ADHD w populacji chińskiej [184]. Z kolei Davis i współ., że może on odgrywać istotną rolę w manifestacji objawów nadruchliwości i impulsywności w ADHD [109]. W innych badaniach wskazuje się na możliwy udział badanego polimorfizmu genu w rozwoju deficytów funkcji wykonawczych, a więc czynności psychicznych związanych z korą przedczołową, jednak dotychczas badania zostały przeprowadzone u osób z pierwszym epizodem psychozy w wieku 11–17 lat [61].

7.7.1.4. *DRD4* rs1800955

Czas wykonania części A próby Stroopa zarówno przez pacjentów, jak i osoby zdrowe wykazał istotny związek z polimorfizmem rs1800955 genu *DRD4*. Pacjenci z ADHD posiadający genotyp CC istotnie szybciej wykonywali tę część zadania niż pacjenci z genotypem CT, co wskazuje na ich mniejsze problemy w wydobywaniu nazw kolorów oraz lepszą płynność językową. Natomiast dzieci zdrowe z genotypem CT znacznie krócej wykonywały część A testu w porównaniu do osób z genotypem TT. W przypadku liczby popełnionych błędów w części A oraz wskaźników wykonania części B i C próby Stroopa zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie znaleziono związku z badanym polimorfizmem genu.

Podczas analizy wyników w grupie badanej stwierdzono związek odsetka reakcji zgodnych z myśleniem koncepcyjnym w teście WCST z polimorfizmem rs1800955 genu

DRD4. Pacjenci posiadający genotyp CC wykazywali mniej reakcji zgodnych z myśleniem koncepcyjnym w porównaniu do pacjentów z TT, co wskazuje na ich mniejszą sprawność w utrzymaniu w pamięci kryterium reakcji i gorszą kontrolę myślenia. Dla pozostałych wskaźników WCST w grupie badanej oraz wszystkich wskaźników wykonania testu w grupie kontrolnej nie znaleziono związku z badanym polimorfizmem genu.

Nie stwierdzono natomiast związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, TMT A i B, zadania FF oraz FK, testu MFFT oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej.

Uzyskane wyniki mogą wskazywać na związek polimorfizmu rs1800955 genu *DRD4* z dyfunkcjami poznawczymi obecnymi u pacjentów w grupie badanej, a mierzonymi w próbie Stroopa i WCST.

Polimorfizm typu SNP genu *DRD4* dotyczy promotora i jest zlokalizowany 521 par zasad poniżej miejsca rozpoczęcia transkrypcji (-521C/T; rs1800955). Obecność allelu T powoduje 40% redukcję aktywności w porównaniu z allelem C [319]. Wiele przeprowadzonych dotychczas badań wskazuje na jego udział w rozwoju ADHD, a uzyskane przez autorów wyniki zostały również potwierdzone w przeprowadzonych metaanalizach [218, 458]. Bellgrove i wsp. wykorzystując testy oceniające podtrzymywanie uwagi stwierdzili, że dzieci z ADHD będące homozygotami AA wykazują istotnie większe trudności w wykonywaniu testu [41].

7.7.1.5. *DRD4* 48VNTR

W kolejnej analizie stwierdzono związek liczby popełnianych przez pacjentów z ADHD błędów w części B próby Stroopa z polimorfizmem 48VNTR genu receptora dopaminowego D4. Pacjenci z ADHD z 24 powtórzeniami popełniali istotnie mniej błędów niż chorzy posiadający 34, 44 i 47 powtórzeń, co może świadczyć o ich mniejszych problemach z uwagą lub lepszych umiejętnościach czytania. Czas wykonania części B testu w grupie badanej oraz wskaźniki jej wykonania w grupie kontrolnej nie wykazywały związku z badanym polimorfizmem genu. Także wskaźniki wykonania pozostałych części A i C próby Stroopa w obu grupach nie wykazały takiego związku.

Znaleziono związek pomiędzy liczbą perseweracji w zadaniu FF w grupie pacjentów a polimorfizmem 48VNTR genu *DRD4*. Chorzy z ADHD posiadający 34 powtórzenia badanego polimorfizmu genu istotnie częściej w zadaniu fluencji fonologicznej powtarzali słowa w porównaniu do chorych z 44 i 47 powtórzeniami, co może świadczyć o mniejszej płynności językowej. Najlepiej z wykonaniem zadania w zakresie tego wskaźnika radzili sobie pacjenci z 47 powtórzeniami. Pozostałe wskaźniki FF w grupie badanej oraz wszystkie wskaźniki wykonania zadania w grupie kontrolnej nie wykazywały związku z badanym polimorfizmem genu.

Uzyskane wyniki mogą wskazywać na udział badanego polimorfizmu genu w rozwoju dysfunkcji poznawczych obecnych u dzieci z grupy badanej, a mierzonych w części B próby Stroopa i zadaniu FF.

Stwierdzono związek całkowitej liczby słów oraz słów poprawnych w teście FK w grupie kontrolnej z badanym polimorfizmem genu receptora D4. Osoby zdrowe posiadające 24 powtórzenia podały istotnie mniejszą liczbę słów i mniej słów poprawnych z kategorią w FK niż osoby z 47 powtórzeniami, co wskazuje na ich gorszą fluencję

słowną. Liczba persewacji oraz słów niezgodnych z kategorią w grupie kontrolnej, a także wszystkie oceniane wskaźniki zadania FK w grupie pacjentów nie wykazywały związku z badanym polimorfizmem genu.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu z wykonywaniem testu CPT, TMT A i B, testu WCST, MFFT oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej.

Według znacznej większości autorów allel z 7 powtórzeniami najczęściej związany jest ze zwiększeniem ryzyka zachorowania na ADHD. Jednak w kilku badaniach wskazano na asocjację allelu z 7 powtórzeniami z relatywnie lepszym wykonywaniem testów oceniających uwagę. Swanson i współ., wykorzystując w swoim badaniu test oparty o metodę Stroopa, oceniający podtrzymywanie uwagi oraz czujność, nie znaleźli związku pomiędzy allelem z 7 powtórzeniami i obecnością deficytów neuropsychologicznych [413]. Uważali oni, że allel z 7 powtórzeniami związany jest raczej z cechami behawioralnymi w ADHD niż dysfunkcjami poznawczymi. Podobnie Manor i wsp. stwierdzili, że dzieci z ADHD posiadające ten allel osiągają lepsze wyniki w testach oceniających uwagę niż te, które mają allel z 2 powtórzeniami [277]. Odmienne wyniki uzyskał Waldman [435]. Stwierdził on, że pacjenci z genotypem 77 wykonywali test TMT istotnie gorzej. Ponadto Kieling i wsp. wykazali, że pacjenci z allelem z 7 powtórzeniami popełniają w CPT więcej błędów z nadreakcji, natomiast posiadający allel z 4 powtórzeniami znacznie mniej błędów zarówno z ominięcia, jak i nadreakcji [220]. Natomiast Barkley w swoim badaniu nie wykazał związku dysfunkcji poznawczych obecnych w ADHD a ocenianych testem MFFT, WCST oraz systemem diagnostycznym Gordona z opisywanym polimorfizmem genu [24]. Wielu autorów uważa, że najbardziej specyficzna dla ADHD wydaje się asocjacja pomiędzy wyższym średnim czasem reakcji w testach oceniających uwagę i brakiem allelu z 7 powtórzeniami [214].

Wszystkie stwierdzone w grupie kontrolnej korelacje pomiędzy badanymi polimorfizmami genów a wskaźnikami wykonania testów neuropsychologicznych mogą wskazywać na udział tych genów w rozwoju procesów poznawczych u osób zdrowych zakwalifikowanych do badania.

7.7.1.6. *DAT* rs27072

W trakcie prowadzonej analizy stwierdzono, że czas wykonania reprodukcji z pamięci w grupie kontrolnej wykazuje związek z polimorfizmem rs27072 genu *DAT*. Zdrowe dzieci posiadające genotyp CC istotnie krócej wykonywały odtworzenie figury z pamięci niż dzieci o genotypie CT+TT. Nie wykazano takiego związku z popełnianymi błędami, więc można tylko pośrednio twierdzić, że być może obecność genotypu CC wiąże się z większymi trudnościami w procesie spostrzegania i uwagi, co w konsekwencji powoduje zapamiętanie mniejszej liczby szczegółów, a przez to szybsze ukończenie zadania reprodukcji figury z pamięci. Nie wykazano takiego związku dla pozostałych wskaźników ROCF w grupie kontrolnej oraz wszystkich w grupie badanej.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu ze wskaźnikami wykonywania testu CPT, próby Stroopa, testu TMT A i B, zadania FF i FK, WCST oraz MFFT w grupie badanej i kontrolnej.

Uzyskane wyniki sugerują, że polimorfizm rs27072 genu *DAT* nie wykazuje związku z deficytami poznawczymi obecnymi u pacjentów z grupy badanej a mierzonymi wybranymi testami neuropsychologicznymi.

7.7.1.7. DAT rs463379

Podczas dalszej analizy stwierdzono związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z liczbą błędów popełnianych przez chorych w części A próby Stroopa. Pacjenci posiadający genotyp GG popełniali istotnie mniej błędów niż pacjenci z genotypami GC+CC, co świadczy o ich mniejszych trudnościach w wydobywaniu nazw kolorów i większej płynności językowej. Natomiast czas wykonania części A próby Stroopa przez chorych z ADHD nie wykazywał związku z badanym polimorfizmem genu.

Z kolei ilość błędów popełnianych zarówno przez pacjentów, jak i osoby zdrowe w części B próby Stroopa wykazywała istotną korelację z polimorfizmem rs463379 genu *DAT*. Zdrowe dzieci z genotypem CC popełniały znacząco więcej błędów niż ich zdrowi rówieśnicy z genotypem GG i GC, co może świadczyć o ich większych wahaniami uwagi lub współwystępowaniu trudności w czytaniu. Natomiast pacjenci z ADHD posiadający genotyp GG popełniali istotnie mniej błędów niż chorzy z genotypami GC+CC, co może świadczyć o sytuacji odwrotnej. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że genotyp GG w obu grupach, a w grupie kontrolnej również GC, związany jest z lepszym wykonywaniem części B próby Stroopa w zakresie ilości popełnianych błędów. Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z czasem wykonania części B próby Stroopa.

W kolejnej analizie wykazano związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* zarówno z ilością błędów popełnianych przez chorych z ADHD, jak i czasem wykonywania części C próby Stroopa. Pacjenci posiadający genotyp GG popełniali istotnie mniej błędów oraz wykonywali tę część testu w znacznie krótszym czasie niż pacjenci z genotypami GC+CC, co wskazuje na to, że intencjonalne wyhamowanie automatycznej reakcji było dla nich łatwiejsze. Nie wykazano takich korelacji w grupie kontrolnej. Uzyskane powyżej wyniki mogą wskazywać na udział polimorfizmu rs463379 genu *DAT* w rozwoju deficytów poznawczych obecnych u pacjentów z grupy badanej, a mierzonych podczas wykonywania próby Stroopa.

Analizując uzyskane wyniki stwierdzono związek polimorfizmu rs463379 genu *DAT* z liczbą punktów uzyskanych podczas przerysowywania figury Reya przez osoby zdrowe. Dzieci posiadające genotyp GG uzyskiwały istotnie mniej punktów niż osoby z genotypami GC+CC, co świadczy o ich mniejszej dokładności spostrzegania. Pozostałe wskaźniki ROCF w grupie kontrolnej oraz wszystkie w grupie badanej nie wykazywały związku z badanym polimorfizmem genu.

Nie stwierdzono natomiast związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, TMT A i B, FF i FK, WCST oraz MFFT w grupie badanej i kontrolnej.

W wielu badaniach podkreśla się udział polimorfizmów genu *DAT* zarówno w etiologii ADHD, jak i rozwoju deficytów poznawczych obecnych u pacjentów z tym zaburzeniem. Najczęściej badany jest funkcjonalny polimorfizm VNTR genu *DAT1* (omówiony poniżej). W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na możliwy udział innych polimorfizmów powyższego genu w etiologii ADHD, jednak ich udział w rozwoju deficytów poznawczych obecnych u chorych dzieci jest mniej poznany. Badano funkcjonalny polimorfizm VNTR w intronie 8 *DAT1* z najbardziej powszechnymi allelami o 5 oraz 6 powtórzeniach i wykazano jego asocjację z ADHD u dzieci, a allel z 6 powtórzeniami uznano za allel „ryzyka” [163]. W kilku pracach wskazano na możliwy udział polimorfizmu typu SNP, rs6347 zlokalizowanego w eksonie 8 [60] w etiologii ADHD, jednak wyniki te nie zostały potwierdzone w aktualnych metaanalizach. W kolejnych badaniach

zwrócono uwagę na asocjację pomiędzy polimorfizmem rs27072 genu *DAT1* i ADHD, z allelem G zwiększającym ryzyko zachorowania [71, 184], co zostało potwierdzone w metaanalizie przeprowadzonej przez Gizera i wsp. [168]. Uważa się, że *DAT1* jest raczej związany z występowaniem objawów nadpobudliwości i impulsywności w ADHD oraz podtypu mieszanego niż objawów nieuwagi i podtypu ADHD-IA [292]. Prowadzone badania dotyczą wielu polimorfizmów *DAT1* zlokalizowanych w różnych miejscach (region 3', 5', promotor), co sugeruje, że wiele funkcjonalnych wariantów genu może odgrywać swoją rolę w rozwoju różnych objawów ADHD.

7.7.1.8. *DAT VNTR*

Wszystkie wskaźniki wykonania zastosowanych testów neuropsychologicznych zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie wykazały związku z polimorfizmem VNTR genu transportera dopaminy. Uzyskane wyniki wskazują, że polimorfizm VNTR genu *DAT* nie bierze udziału w etiologii ADHD w grupie badanej oraz stwierdzanych deficytów poznawczych ocenianych wybranymi testami neuropsychologicznymi.

Wyniki dotyczące związku badanego polimorfizmu genu z ADHD i wybranymi czynnościami psychicznymi są często sprzeczne, jednak w wielu podkreśla się jego znaczenie. Loo i wsp. stwierdzili, że dzieci posiadające dwie kopie allelu z 10 powtórzeniami popełniają znacząco więcej błędów z nadreakcji i udzielają więcej impulsywnych odpowiedzi w testach mierzących uwagę w porównaniu do dzieci z allelem z 9 powtórzeniami [265]. Bellgrove i współ, którzy wykorzystali CPT do pomiaru zaburzeń uwagi, stwierdzili, że dzieci z genotypem 10/10 miały znacznie dłuższe średnie czasy reakcji. Jednakże w tej pracy badane grupy nie różniły się pod względem liczby błędów z ominięcia i nadreakcji [40]. Z kolei Oh wykazał zależność tego genotypu z mniejszą ilością błędów z ominięcia [317]. Natomiast Barkley i wsp. nie stwierdzili związku tego polimorfizmu genu z zaburzeniami uwagi, mierzonymi systemem diagnostycznym Gordona, występującymi u młodzieży z ADHD [24]. Dodatkowo wykazał on, że zdrowe dzieci z genotypem 9/10 popełniały istotnie więcej błędów z ominięcia niż pozostałe. Wykazano również, że pacjenci z genotypem 10/10 wykazują osłabioną asymetrię mózgowego mechanizmu uwagi, podczas gdy pacjenci z genotypem 9/10 wykazują typową lewostronną asymetrię. Dodatkowo wykazano, że powyższy polimorfizm nie wykazuje związku z funkcjami wykonawczymi mierzonymi WCST, TMT oraz testem Stroopa [24, 449], a także poznawczą impulsywnością mierzoną MFFT [24]. Natomiast obecność u dzieci genotypu 10/10 może wiązać się z lepszym wykonaniem testu Wechslera i testu Powtarzania Cyfr [212].

7.7.1.9. *COMT rs4680*

Liczby błędnych oraz poprawnych odpowiedzi udzielanych w teście CPT przez osoby zdrowe wykazały związek z polimorfizmem rs4680 genu *COMT*. Osoby posiadające genotyp GG (Met/Met) udzielały istotnie mniej błędnych odpowiedzi i znacznie więcej poprawnych niż osoby z AG (Val/Met). Oznacza to, że osoby z genotypem GG (Met/Met) wykonywały test lepiej niż osoby z genotypem AG (Val/Met), tym samym procesy uwagi były u nich sprawniejsze. Średnie czasy reakcji w grupie kontrolnej oraz wszystkie wskaźniki wykonania CPT w grupie badanej nie wykazały istotnego związku z badanym polimorfizmem genu.

Analizując uzyskane wyniki grupy kontrolnej stwierdzono, że całkowita liczba słów oraz liczba słów poprawnych w zadaniu FF wykazuje związek z badanym polimorfizmem genu *COMT*. Osoby posiadające genotyp GG (Met/Met) wykonywały w tym zakresie test znacznie lepiej niż z osoby z genotypem AA (Val/Val), a tym samym zarówno całkowita liczba słów użytych w badaniu, jak i liczba słów poprawnych była u nich istotnie wyższa, co wskazuje na ich większą płynność językową. Liczba perseweracji i słów niezgodnych z ustaleniami w grupie kontrolnej, a także wszystkie wskaźniki wykonania testu przez pacjentów z ADHD nie wykazały związku z badanym polimorfizmem genu.

Stwierdzono także związek ilości błędnych reakcji w teście MFFT w grupie kontrolnej z badanym polimorfizmem genu *COMT*. Zdrowe dzieci posiadające genotyp GG (Met/Met) popełniały znacznie mniej błędów niż te z genotypem AG (Val/Met), co może świadczyć o ich mniejszej impulsywności i lepszej dokładności spostrzegania. Średni czas reakcji do uzyskania pierwszej odpowiedzi oraz wskaźnik WIM w grupie kontrolnej, a także wszystkie wskaźniki wykonania MFFT w grupie pacjentów z ADHD nie wykazywały związku z badanym polimorfizmem genu.

Natomiast analizując wyniki grupy badanej wykazano związek liczby perseweracji w zadaniu FK w grupie badanej z polimorfizmem rs4680 genu *COMT*. Liczba słów powtórzonych przez chorych z ADHD posiadających genotyp GG (Met/Met) była istotnie mniejsza w porównaniu z pacjentami z genotypem AG (Val/Met), a tym samym pacjenci z genotypem GG (Met/Met) odznaczali się lepszą fluencją słowną, mniejszymi problemami w wydobywaniu danych z pamięci. Z kolei całkowita liczba słów, liczba słów poprawnych oraz niezgodnych z kategorią zadania FK w grupie badanej, a także wszystkie wskaźniki wykonania FK w grupie kontrolnej nie wykazywały związku z badanym polimorfizmem genu.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem próby Stroopa, TMT A i B, WCST oraz ROCF zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

Uzyskane wyniki mogą wskazywać na udział polimorfizmu rs4680 genu *COMT* w rozwoju niektórych dysfunkcji poznawczych obserwowanych u dzieci chorych, a mierzonych podczas zadania FK.

Różne warianty *COMT* wpływają znacznie na aktywność białka, ale również poziom dopaminy w korze przedczołowej. W przeprowadzonej metaanalizie, Barnett i wsp. wykazali małą, ale znaczącą asocjację pomiędzy genotypem Val158Met (allel Val – allel „ryzyka”) i funkcjami wykonawczymi mierzonymi WCST u osób zdrowych [31]. Wykonane w grupie chorych z ADHD badania nie wskazują jednoznacznie na udział tego polimorfizmu w rozwoju poszczególnych deficytów poznawczych. Mills i wsp. badali jego związek z procesami poznawczymi mierzonymi MFFT, CPT i Testem go/no-go [297]. Z kolei Taerk i wsp. oceniali funkcje wykonawcze, włączając w to pamięć operacyjną i planowanie, a wykorzystując WCST oraz Test Wieży Londyńskiej [414]. W obu badaniach nie stwierdzono asocjacji z badanym polimorfizmem genu. W kolejnych badaniach stwierdzono, że dzieci z kopią allelu Met mają większe problemy w zadaniach mierzących podtrzymywanie uwagi [39]. Wykazano również trend nie osiągnięty istotności statystycznej w transmisji allelu Val pacjentom, ale tylko wtedy, gdy w CPT osiągalni oni wyniki lepsze niż 50% błędów wynikających z nadreakcji. Dodatkowo transmisja tego allelu była wyższa, gdy pacjenci zostali podzieleni ze względu na ciężkość objawów i mieli mniej objawów nadruchliwości/impulsywności lub rozpoznany podtyp ADHD-IA [133].

7.7.1.10. *SNAP25* rs363039

Stwierdzono, że czas wykonania części A testu TMT przez osoby zdrowe wykazuje istotną asocjację z polimorfizmem rs363039 genu *SNAP25*. Dzieci z grupy kontrolnej posiadające genotyp GG istotnie krócej wykonywały tę część testu w porównaniu z osobami z genotypem GA. Oznacza to, że genotyp GG był związany z lepszym wykonaniem części A testu TMT przez zdrowe dzieci, a tym samym z ich większymi możliwościami rozpoznawania symbolicznego znaczenia liczb, lepszymi zdolnościami systematycznego przeszukiwania strony oraz radzenia sobie z presją czasu. Dla pozostałych wskaźników testu TMT nie wykazano takiej zależności.

W prowadzonej analizie wykazano także związek polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z typem kategorii podczas przerysowywania figury w grupie kontrolnej oraz typem kategorii w reprodukcji z pamięci w grupie badanej. Dzieci zdrowe posiadające genotyp GA badanego polimorfizmu genu częściej stosowały kategorię 1 i 2 podczas przerysowywania rysunku (79%) w porównaniu z dziećmi z genotypem AA (64%) i GG (55%). Kategorie 3 i 4 zastosowało 21% dzieci z grupy kontrolnej posiadających genotyp GA, 28% z genotypem AA i 43% z GG. Natomiast kategorię 5 (nie zastosowano 6 i 7) zastosowało 7% osób z genotypem AA i 2% z GG. Dzieci z grupy kontrolnej z genotypem GA nie stosowały kategorii o wskaźnikach 5–7. Rozkład procentowy zastosowanych przez osoby zdrowe kategorii podczas przerysowywania figury może wskazywać na to, że w tej grupie genotyp GA związany był ze stosowaniem kategorii bardziej efektywnych, natomiast GG mniej dojrzałych.

62% pacjentów z genotypem AA badanego polimorfizmu genu podczas reprodukcji figury z pamięci zastosowało kategorię 2. Z kolei kategorię 1 i 2 zastosowało 54% chorych z genotypem GA i 23% z GG. Kolejne kategorie 3 i 4 zastosowało 12% pacjentów z genotypem AA, 22% z GA i 38% z GG. Kategorie o najwyższych wskaźnikach 5–7 zastosowało 25% pacjentów z genotypem AA, 24% z GA i 39% z GG. Rozkład procentowy stosowanych przez pacjentów kategorii w reprodukcji z pamięci pokazuje, że w grupie badanej genotyp AA może być związany ze stosowaniem kategorii bardziej dojrzałych, natomiast GG o mniejszej efektywności. Może to oznaczać, że pacjenci posiadający genotyp GG mają większe zaburzenia w dokładności spostrzegania i w funkcjonowaniu wzrokowej pamięci operacyjnej niż chorzy z genotypami GA i AA. Uzyskane wyniki wskazują tym samym na związek polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z deficytami poznawczymi występującymi u chorych z grupy badanej a mierzonymi testem ROCF. W obu grupach natomiast nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z pozostałymi wskaźnikami oceniającymi wykonanie ROCF.

Nie wykazano również związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, próby Stroopa, FF i FK, WCST, części B testu TMT, MFFT zarówno w grupie pacjentów, jak i kontrolnej.

7.7.1.11. *SNAP25* rs363043

W przeprowadzonej analizie stwierdzono, że średni czas reakcji w teście CPT w grupie kontrolnej wykazuje związek z badanym polimorfizmem genu. Zdrowe dzieci posiadające genotyp CC miały istotnie dłuższy czas reakcji w porównaniu z homozygotami TT, a to oznacza, że dzieci z genotypem CC wykonują test nieznacznie gorzej (nie stwier-

dzono asocjacji z liczbą popełnionych błędów), niż dzieci posiadające genotyp TT. Nie stwierdzono zależności badanego polimorfizmu genu z pozostałymi wskaźnikami CPT.

Dodatkowo w grupie kontrolnej w teście FF wykazano związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z ilością słów niezgodnych z ustaleniami. Zdrowe dzieci posiadające genotyp TT podały istotnie więcej słów niezgodnych w porównaniu z osobami z genotypem CC i CT, co może wskazywać na ich większe trudności w płynności językowej. W przypadku pozostałych wskaźników testu FF nie stwierdzono związku z badanym polimorfizmem genu.

W przypadku części wskaźników testu Kagana wykazano związek z badanym polimorfizmem genu w grupie kontrolnej. Zdrowe dzieci posiadające genotyp TT popełniały istotnie więcej błędów niż dzieci z genotypem CT. Liczba błędów była zbliżona do popełnianych przez osoby z ADHD-C z grupy badanej. Również obliczony wskaźnik impulsywności był u nich znacznie wyższy niż u heterozygot, co wskazuje na ich mniejszą refleksyjność w podejmowaniu decyzji, jednak nadal miał wartości „-”. Uzyskane wyniki wskazują na to, że osoby z genotypem TT mają większe skłonności do zachowań impulsywnych, bez dbałości o poprawność odpowiedzi. Nie stwierdzono zależności polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z czasem reakcji do uzyskania pierwszej w grupie kontrolnej oraz wykonywaniem całego testu w grupie badanej.

Natomiast w grupie badanej stwierdzono związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z czasem wykonania części B testu TMT. Pacjenci posiadający genotyp CC wykonywali test istotnie dłużej niż chorzy z genotypem TT. Oznacza to, że pacjenci będący nosicielami genotypu CC wykazują większe zaburzenia w zakresie funkcji poznawczych mierzonych w części B TMT. Wskazuje to na związek polimorfizmu rs363043 genu *SNAP25* z procesami poznawczymi ocenianymi TMT w grupie badanej. Nie stwierdzono zależności z pozostałymi wskaźnikami TMT.

Nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z ocenianymi wskaźnikami wykonywania próby Stroopa, TMT A, FK, WCST oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej.

7.7.1.12. *SNAP25* rs363050

Stwierdzono związek czasu wykonania części A testu TMT z polimorfizmem rs363050 genu *SNAP25* w grupie kontrolnej. Zdrowe dzieci z AA wykonywały to zadanie istotnie krócej niż dzieci heterozygotyczne AG, co oznacza, że osoby te miały mniejsze deficyty poznawcze mierzone podczas części A testu TMT. Nie wykazano zależności z ocenianymi wskaźnikami TMT w grupie badanej.

Nie stwierdzono także związku badanego polimorfizmu genu z wykonywaniem testu CPT, próby Stroopa, TMT B, FF i FK, WCST, MFFT oraz ROCF w grupie badanej i kontrolnej.

Autorzy często zwracają uwagę na istnienie deficytów neuroplastyczności w patologii ADHD i innych zaburzeniach neuropsychiatrycznych, dlatego badanie polimorfizmów genów odrywających w niej istotną rolę wydaje się ważne [153]. W przeprowadzonych w ostatnich latach metaanalizach badano asocjację pomiędzy ADHD i polimorfizmami genu *SNAP25*: rs362987 zlokalizowanym w intronie 4, rs363006 w intronie 6, a także rs3746544 oraz rs1051312 zlokalizowanymi w 3'UTR. Tylko allel T polimorfizmu rs3746544 genu *SNAP25* wykazywał znaczącą asocjację z ADHD

[153, 168]. Nie badano ich związku z czynnościami psychicznymi. Z kolei w innych badaniach, prowadzonych w populacji osób zdrowych, sugeruje się związek *SNAP25* z procesami uczenia się i pamięci, które są kluczowymi komponentami inteligencji. Gosso i wsp. przeprowadzili badania wśród zdrowych bliźniąt oraz u ich rodzeństwa [176]. Analizie poddali 12 polimorfizmów typu SNP badanego genu, w tym rs363039 i rs363050, natomiast ocena poziomu rozwoju intelektualnego została przeprowadzona za pomocą testu Wechslera. Wykazali oni asocjację pomiędzy polimorfizmem rs363050 genu *SNAP25* a ilorazem inteligencji (II) w skali wykonawczej u dzieci i II w skali pełnej u osób dorosłych, gdzie allel A związany był z większą ilością punktów w odpowiednich skalach. Stwierdzili też związek polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z II w skali pełnej u osób dorosłych, gdzie allel G był związany z uzyskiwaniem większej liczby punktów. W kolejnej pracy ten sam autor wykazał dodatkowo asocjację pomiędzy polimorfizmem rs363043 genu *SNAP25* z II w skali pełnej i wykonawczej u dzieci, gdzie allel T związany był z uzyskaniem większej liczby punktów, a także związek polimorfizmu rs363016 genu *SNAP25* z II w skali pełnej i słownej w obu grupach (obecność allelu T wiązała się z większą liczbą punktów) [175]. W jednym z ostatnio przeprowadzonych badań stwierdzono również związek polimorfizmu rs363039 genu *SNAP25* z funkcjami wykonawczymi oraz zależną od wieku aktywnością oraz strukturą mózgu [395].

7.7.1.13. *5HTR2A* rs17288723

W trakcie prowadzonej analizy stwierdzono związek polimorfizmu rs17288723 genu *HTR2A* z czasem wykonania przez chorych z ADHD części B próby Stroopa. Pacjenci z genotypem TT istotnie dłużej wykonywali tę część testu w porównaniu z pacjentami posiadającymi genotypy CT+CC. Tym samym obecność genotypu TT u pacjentów z ADHD może być związana z występującymi u nich większymi wahaniami uwagi lub trudnościami w czytaniu. Uzyskane wyniki wskazują na związek polimorfizmu rs17288723 genu *5HTR2A* z niektórymi deficytami poznawczymi występującymi u pacjentów z ADHD mierzonymi podczas części B próby Stroopa. W przypadku pozostałych wskaźników oceniających wykonanie próby Stroopa nie wykazano istotnej zależności z badanym polimorfizmem genu w grupie badanej. Trzy polimorfizmy *5HTR2A* są najczęściej badane w relacji z ADHD, a mianowicie rs6311, rs6313 i rs6314. Gizer i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie nie wykazali istotnego związku wymienionych polimorfizmów genu receptora 5HT_{2A} z ADHD, a tym samym sugerują brak asocjacji pomiędzy ADHD u dzieci a *5HTR2A* [168]. Badania dotyczące polimorfizmu rs17288723 genu *5HTR2A* były wcześniej związane z jego wpływem na szybsze uzyskanie remisji po leczeniu przeciwdepresyjnym [196].

Wykazano również, że ilość popełnianych przez osoby zdrowe błędów w teście Kagana wykazuje zależność z polimorfizmem rs17288723 genu *5HTR2A*. Osoby posiadające genotyp TT popełniały istotnie mniej błędów w porównaniu z osobami z genotypami CT+CC, a tym samym wykonywali w tym zakresie test lepiej. Natomiast nie stwierdzono takiej zależności dla pozostałych wskaźników MFFT.

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie stwierdzono związku badanego polimorfizmu genu z wykonaniem testu CPT, TMT A i B, FF, FK, WCST oraz ROCF.

7.7.1.14. *BDNF* rs6265

W czasie prowadzonej analizy stwierdzono w grupie kontrolnej istotną asocjację genotypową pomiędzy polimorfizmem rs6265 genu *BDNF* a niektórymi współczynnikami zadania fluencji kategoryalnej. Osoby z genotypem GG (Val/Val) podały istotnie więcej słów oraz słów poprawnych z kategorią w porównaniu z osobami posiadającymi genotypy GA (Val/Met) + AA (Met/Met). Uzyskane wyniki mogą wskazywać na to, że osoby z genotypem GG wykonują test lepiej w zakresie całkowitej liczby słów oraz słów zgodnych z ustaloną kategorią, a tym samym, że genotyp GG związany jest z lepszą płynnością językową w analizowanej grupie. W przypadku pozostałych wskaźników testu nie stwierdzono związku z polimorfizmem rs6265 genu *BDNF*.

Natomiast w grupie badanej wykazano związek badanego polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* z kilkoma wskaźnikami testu WCST. Pacjenci z genotypem GG (Val/Val) popełnili istotnie więcej błędów nieperseweracyjnych, mieli mniej reakcji zgodnych z koncepcją logiczną, a także ułożyli mniej poprawnych kategorii w porównaniu z pacjentami z genotypami GA (Val/Met) + AA (Met/Met). Tym samym pacjenci będący nosicielami genotypu GG badanego polimorfizmu genu w zakresie wymienionych wskaźników wykonywali test gorzej niż pacjenci z pozostałymi genotypami. Obecność u chorych allelu GG może wiązać się z ich większymi trudnościami w unikaniu bodźców rozpraszających, trudnościami w utrzymaniu w pamięci kryterium reakcji, problemami w kontroli myślenia oraz mniejszą efektywnością i elastycznością tego myślenia, a także mniejszymi umiejętnościami korzystania z informacji zwrotnych i wyciągania wniosków. Uzyskane wyniki sugerują związek badanego polimorfizmu genu z powyższymi deficytami procesów poznawczych, występującymi w ADHD, a mierzonymi testem WCST. Dla pozostałych wskaźników testu nie stwierdzono istotnego związku z polimorfizmem rs6265 genu *BDNF*. Liczne badania wskazują na związek polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* z niektórymi czynnościami psychicznymi, gdzie allel Met66 związany jest zwykle z gorszym wykonywaniem testów neuropsychologicznych, w tym oceniających poziom rozwoju intelektualnego, chociaż pojawiają się też doniesienia świadczące o odwrotnej zależności [299, 328]. Badania dotyczące związku *BDNF* z deficytami poznawczymi występującymi u pacjentów z ADHD są nieliczne. Lee i wsp. nie wykazali asocjacji pomiędzy polimorfizmem *BDNF* a werbalną pamięcią bezpośrednią i pamięcią operacyjną, mierzonymi Testem Powtarzania Cyfr (Digit Span Test) [254].

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie wykazano asocjacji pomiędzy badanym polimorfizmem rs6265 genu *BDNF* a ocenianymi wskaźnikami testu CPT, próby Stroopa, fluencji fonologicznej, testu TMTA i B, MFFT oraz ROCF.

Wykryte w grupie badanej i kontrolnej zależności pomiędzy badanymi polimorfizmami genów a wskaźnikami oceny poszczególnych testów neuropsychologicznych mogą wskazywać na ich udział nie tylko w występowaniu zaburzeń funkcji poznawczych w ADHD, ale również ich prawidłowej sprawności u osób zdrowych.

8. PODSUMOWANIE

W przedstawionej pracy oceniono obraz kliniczny, a także pewne aspekty procesów uwagi, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych oraz werbalnych wykorzystując siedem wybranych testów neuropsychologicznych. Przeprowadzono także analizę asocjacyjną czternastu polimorfizmów ośmiu genów kandydujących wytypowanych na podstawie doniesień innych autorów, wskazujących na ich istotny udział w etiologii ADHD lub funkcjonalności tych genów. Dodatkowo badano asocjację pomiędzy polimorfizmami genów kandydujących i wskaźnikami wykonania poszczególnych testów.

Diagnozę ADHD stawiano na podstawie kryteriów diagnostycznych klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-IV, natomiast rozpoznanie podtypów na podstawie ustrukturyzowanego w kierunku ADHD wywiadu zgodnego z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV.

Badanie obejmowało 205 chorych na ADHD oraz 155 osób zdrowych. W grupie badanej największą grupę stanowili pacjenci z ADHD-C, a najmniejszą z ADHD-HI. Pacjenci z ADHD-C w porównaniu do chorych z ADHD-IA mieli bardziej nasilone problemy dotyczące uwagi analizowane na podstawie objawów kryterialnych ADHD. Po dodatkowym uwzględnieniu płci pacjentów obserwowano podobne tendencje w grupie chłopców z ADHD-C i ADHD-IA. Na podstawie Kwestionariusza Connersa stwierdzono, że u większości pacjentów liczba uzyskanych punktów mogła sugerować występowanie ADHD, natomiast ocena osób zdrowych sporadycznie wskazywała na możliwość występowania ADHD (2–6%). Dodatkowo w ocenie rodziców największe nasilenie objawów mieli pacjenci z ADHD-C.

Na podstawie wywiadu ciążyowego u większości pacjentów nie stwierdzano komplikacji ciążyowo-okołoporodowych. Tylko nieznaczna część z nich urodziła się przedwcześnie lub po terminie. Stwierdzono, że pacjenci z ADHD-IA znacznie częściej rodziła się przedwcześnie w porównaniu do pozostałych grup, natomiast z ADHD-HI i ADHD-C po terminie. Dzieci z ADHD-IA istotnie częściej niż pozostali pacjenci mieli w okresie noworodkowym różne problemy (m.in. ze snem, apetytem, nadmierną wiotkość lub brak energii). W grupie badanej nie stwierdzano poważnych chorób somatycznych, natomiast prawie 90% pacjentów miało rozpoznane dodatkowe – zaburzenia psychiczne lub problemy rozwojowe, z których najczęściej występowały zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych, opozycyjno-buntownicze oraz rozwoju mowy. Wielu pacjentów osiągało średnie lub niskie wyniki w szkole. Zgodnie z oczekiwaniami u pacjentów z ADHD-HI oraz ADHD-C częściej obserwowano trudności z zachowaniem w szkole, czego przejawem była istotnie wyższa niż u chorych z ADHD-IA ilość otrzymywanych uwag. W większości rodzin obojga rodziców pacjentów występowały różne zaburzenia psychiczne, nadużywanie lub uzależnienie od substancji psychoaktywnych, a także problemy behawioralne. Stwierdzono, że ojcowie pacjentów, a także członkowie rodzin matek chorych, w obu przypadkach z ADHD-HI oraz ADHD-C, istotnie częściej palili papierosy.

Analizując wyniki testów neuropsychologicznych stwierdzono, że chłopcy w porównaniu z dziewczynkami z ADHD wykonywali część A i B próby Stroopa istotnie gorzej, natomiast istotnie lepiej zadanie FK. Może to wskazywać na ich większe problemy z uwagą, wydobyciem nazw kolorów z pamięci, a także trudnościami w czytaniu,

natomiast lepszą płynność językową. W grupie kontrolnej w odpowiednich grupach nie stwierdzono istotnych różnic.

Pacjenci z rozpoznaniem ADHD, ADHD-C oraz chorzy we wszystkich grupach wiekowych w porównaniu z grupą kontrolną istotnie gorzej wykonywali także test CPT, przy czym w zakresie wszystkich ocenianych wskaźników tylko pacjenci z ADHD-C i z najmłodszej grupy wiekowej. Wykazano również, że średnie czasy reakcji u chorych z ADHD-C były znacznie dłuższe niż u pacjentów z ADHD-IA. Dodatkowo stwierdzono, że chłopcy z ADHD udzielali istotnie mniej poprawnych odpowiedzi niż zdrowi chłopcy.

Analizując oceniane wskaźniki próby Stroopa stwierdzono, że pacjenci z ADHD w porównaniu do grupy kontrolnej wykonują istotnie gorzej część A testu. Natomiast po uwzględnieniu podziału na podtypy ADHD wykazano, że pacjenci z ADHD-C istotnie dłużej wykonywali część B testu niż pacjenci z ADHD-IA. Wyłączając z analizy pacjentów z ADHD-HI stwierdzono dodatkowo, że pacjenci z ADHD-C wykonują również część A testu znacznie dłużej. Wykazano też istotne różnice pomiędzy pacjentami z ADHD-C i grupą kontrolną w części A odnośnie czasu wykonywania, we wszystkich częściach w zakresie błędów oraz we wskaźnikach interferencji dla błędów. Pacjenci w najmłodszej i starszej grupie wiekowej wykonywali wszystkie części próby Stroopa istotnie gorzej niż ich zdrowi rówieśnicy (w najmłodszej grupie wiekowej głównie w zakresie błędów, w starszej dodatkowo w zakresie czasu). Stwierdzono również, że chłopcy z ADHD w porównaniu ze zdrowymi chłopcami popełniają istotnie więcej błędów w części A i B próby Stroopa.

Stwierdzono, że pacjenci z ADHD wykonywali test Wisconsin w zakresie błędów perseweracyjnych, odsetka reakcji zgodnych z koncepcją logiczną oraz liczby poprawnie ułożonych kategorii istotnie gorzej niż ich zdrowi rówieśnicy. Po uwzględnieniu podziału grupy badanej na podtypy ADHD wykazano dodatkowo, że pacjenci z ADHD-HI popełniali znacznie więcej błędów perseweracyjnych niż chorzy z ADHD-C. Podobne różnice znaleziono pomiędzy pacjentami z ADHD-IA i osobami zdrowymi. Jednak najwięcej problemów z wykonaniem WCST mieli chorzy z ADHD-C w porównaniu z grupą kontrolną, którzy różnili się wszystkimi wskaźnikami z wyjątkiem liczby prób potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii. Uwzględniając poszczególne grupy wiekowe pacjentów stwierdzono istotne różnice w niektórych wskaźnikach wykonania WCST, przy czym największe trudności, podobne do całej grupy badanej, miała najmłodsza grupa wiekowa. Wykazano również, że chłopcy z ADHD wykonują test znacznie gorzej niż zdrowi chłopcy.

Analizując wyniki testu TMT stwierdzono, że pacjenci z ADHD z najstarszej grupy wiekowej wykonują część B zadania istotnie dłużej niż ich zdrowi rówieśnicy. W przypadku pozostałych analiz nie stwierdzono istotności statystycznej. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że deficyty neuropsychologiczne mierzone TMT w grupie badanej są bardzo słabo zaznaczone.

W trakcie prowadzonej analizy wyników testu MFFT stwierdzono, że pacjenci z ADHD, ADHD-C z najmłodszej i starszej grupy wiekowej wykonywali test istotnie gorzej niż osoby zdrowe (szczególnie w zakresie błędów i wskaźnika impulsywności). Wykazano również, że chłopcy z ADHD popełniali istotnie więcej błędów niż zdrowi chłopcy.

Stwierdzono, że pacjenci z ADHD, ADHD-C ze starszej i najstarszej grupy wiekowej w porównaniu z osobami zdrowymi wykonywali test ROCF istotnie gorzej. Do-

datkowo stwierdzono, że grupa badana w porównaniu z kontrolną, a także najmłodsza grupa wiekowa różnią się typem zastosowania kategorii w przerysowywaniu rysunku, natomiast ADHD-C i ADHD-IA w reprodukcji z pamięci. Wykazano również, że chłopcy z ADHD wykonują ROCF istotnie gorzej.

Stwierdzono również, że pacjenci z rozpoznaniem ADHD, ADHD-C oraz z najmłodszej i starszej grupy wiekowej w porównaniu z osobami zdrowymi wykonywały zadanie FF istotnie gorzej, szczególnie w zakresie słów niezgodnych z ustaleniami i słów poprawnych. Wykazano również, że pacjenci z ADHD-C w porównaniu z chorymi z ADHD-IA częściej w zadaniu powtarzali słowa. Analizując natomiast wyniki zadania FK wykazano, że pacjenci z ADHD, ADHD-IA ze starszej, a także najstarszej grupy wiekowej w porównaniu z grupą kontrolną wykonywali zadanie istotnie gorzej (szczególnie w zakresie słów niezgodnych z kategorią i całkowitej liczby słów). Dodatkowo stwierdzono, że chorzy z ADHD-HI istotnie częściej niż z ADHD-C używali słów niezgodnych z kategorią, a dziewczynki z ADHD mniej słów poprawnych niż zdrowe dziewczynki.

W większości testów neuropsychologicznych obserwowano dodatkowo zmniejszanie się lub zmianę dysfunkcji poznawczych wraz z wiekiem pacjentów.

Stwierdzono istotną statystycznie asocjację pomiędzy polimorfizmami rs1800497 genu *DRD2* oraz 48VNTR genu *DRD4* a ryzykiem wystąpienia ADHD w grupie badanej, gdzie allel G pierwszego polimorfizmu, a powtórzenie 47 drugiego występowało znacznie częściej. Po uwzględnieniu podziału grupy badanej na poszczególne podtypy ADHD wykazano również istotnie częstsze występowanie genotypu Val/Val polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* w grupie pacjentów z ADHD-C i ADHD-IA. Dodatkowo po uwzględnieniu podziału grupy badanej ze względu na płeć stwierdzono, że wyniki badań mogą wskazywać na to, że genetyczne podłoże obrazu klinicznego ADHD jest zależne od płci.

Nie stwierdzono asocjacji pomiędzy polimorfizmami rs1799732 genu *DRD2*, rs6280 genu *DRD3*, rs1800955 genu *DRD4*, rs27072 genu *DAT*, rs463379 genu *DAT*, VNTR genu *DAT*, rs4680 genu *COMT*, rs17288723 genu *5HT2A*, rs363039 genu *SNAP25*, rs363043 genu *SNAP25*, rs363050 genu *SNAP25*, rs6265 genu *BDNF* i ADHD. Wyniki badania sugerują, że polimorfizmy powyższych genów w grupie badanej prawdopodobnie nie biorą udziału w etiologii ADHD.

Analizę związku wykonania wybranych testów neuropsychologicznych z polimorfizmami poszczególnych genów kandydujących przeprowadzono osobno w grupie badanej i kontrolnej.

W grupie badanej nie wykazano asocjacji pomiędzy badanymi polimorfizmami genów i wskaźnikami wykonania testu CPT w grupie badanej.

Stwierdzono natomiast asocjację pomiędzy niektórymi wskaźnikami wykonania próby Stroopa i polimorfizmem rs17288723 genu *5HT2A*. Pacjenci z genotypem TT istotnie dłużej wykonywali część B próby niż chorzy z pozostałymi genotypami. Wykazano również związek pomiędzy polimorfizmem rs6280 genu *DRD3* i wskaźnikami wykonania części A próby Stroopa. Pacjenci z genotypem CC istotnie krócej wykonywali tę część testu niż pacjenci z genotypem TC. Dodatkowo wykazano również, że pacjenci z genotypem CC istotnie krócej wykonywali część C próby, a także obliczone wskaźniki interferencji czasu były u nich znacznie krótsze niż u pacjentów z pozostałymi genotypami. Stwierdzono także asocjację pomiędzy polimorfizmem rs463379 genu *DAT*

i liczbą błędów popełnionych w części A, B oraz C próby. Pacjenci posiadający genotyp GG popełniali ich istotnie mniej niż pacjenci z pozostałymi genotypami, a dodatkowo wykonywali część C testu w istotnie krótszym czasie. Wykazano także asocjację pomiędzy czasem wykonania części A próby Stroopa i polimorfizmem rs1800955 genu *DRD4*. Pacjenci z genotypem CC istotnie szybciej wykonywali tę część testu niż chorzy posiadający genotyp CT. W kolejnej analizie wykazano związek pomiędzy liczbą błędów popełnianych przez chorych w części B próby a polimorfizmem 48VNTR genu *DRD4*. Pacjenci z 24 powtórzeniami popełniali ich istotnie mniej niż pacjenci z pozostałymi powtórzeniami.

Analizując wyniki badań asocjacyjnych wybranych polimorfizmów genów i wskaźników zastosowanych testów neuropsychologicznych wykazano asocjację pomiędzy niektórymi wskaźnikami wykonania WCST i polimorfizmem rs6265 genu *BDNF* w grupie badanej. Chorzy z genotypem GG popełniali istotnie więcej błędów nieperseweracyjnych, mieli mniej reakcji zgodnych z koncepcją logiczną, a także ułożyli mniej poprawnych kategorii niż pacjenci z pozostałymi genotypami. Stwierdzono również asocjację pomiędzy niektórymi wskaźnikami omawianego testu i polimorfizmem rs1800955 genu *DRD4*. Pacjenci z genotypem CC mieli znacznie mniej reakcji zgodnych z myśleniem koncepcyjnym w porównaniu z pacjentami z genotypem TT. Wskazuje to na udział tych polimorfizmów genów w rozwoju deficytów funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej mierzonych WCST w grupie badanej.

Stwierdzono natomiast asocjację pomiędzy czasem wykonania części B testu TMT i polimorfizmem rs363043 genu *SNAP25*. Pacjenci z genotypem CC wykonywali tę część testu istotnie dłużej niż chorzy z genotypem TT.

Nie wykazano asocjacji pomiędzy badanymi polimorfizmami genów i wskaźnikami wykonania testu MFFT w grupie badanej.

Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem typu kategorii w reprodukcji z pamięci figury ROCF w grupie badanej i polimorfizmem rs363039 genu *SNAP25*, gdzie genotyp GG związany był ze stosowaniem kategorii mniej dojrzałych.

W grupie badanej wykazano związek pomiędzy liczbą perseweracji w teście FK a polimorfizmem rs4680 genu *COMT*. Pacjenci posiadający genotyp AG (Val/Met) istotnie więcej powtarzali słów w teście niż pacjenci z genotypem GG (Met/Met). Natomiast podczas analizy wyników testu FF wykazano asocjację pomiędzy liczbą perseweracji i polimorfizmem 48VNTR genu *DRD4*. Pacjenci posiadający 34 powtórzenia mieli wyższą liczbę perseweracji niż pacjenci z 44 i 47 powtórzeniami.

W czasie prowadzonej analizy wykazano asocjację pomiędzy średnim czasem reakcji w CPT w grupie kontrolnej i polimorfizmem rs363043 genu *SNAP25*. Zdrowe dzieci posiadające genotyp CC miały znacznie dłuższy czas reakcji niż dzieci z genotypem TT. Podobnie stwierdzono związek pomiędzy tą samą zmienną testu CPT i polimorfizmem rs1800497 genu *DRD2*. Zdrowi z genotypem AA mieli istotnie krótsze średnie czasy reakcji niż osoby z pozostałymi genotypami. Dodatkowo wykazano asocjację pomiędzy niektórymi wskaźnikami CPT i polimorfizmem rs4680 genu *COMT*. Osoby z genotypem GG (Met/Met) udzielały istotnie mniej błędnych i znacznie więcej poprawnych odpowiedzi niż osoby z genotypem AG (Val/Met).

Stwierdzono asocjację pomiędzy liczbą błędów popełnianych przez osoby zdrowe w części B próby Stroopa i polimorfizmem rs463379 genu *DAT*. Dzieci z genotypem CC popełniały istotnie więcej błędów niż ich zdrowi rówieśnicy z genotypem GG i GC.

Wykazano także związek czasu wykonania części A testu przez osoby zdrowe z polimorfizmem rs1800955 genu *DRD4*. Dzieci z genotypem CT znacznie krócej wykonywały tę część testu niż osoby z genotypem TT.

W grupie kontrolnej nie stwierdzono asocjacji pomiędzy wskaźnikami wykonania testu WCST i polimorfizmami badanych genów.

Stwierdzono związek pomiędzy czasem wykonania części A testu TMT przez osoby zdrowe i polimorfizmem rs363039 genu *SNAP25*. Dzieci z genotypem GG istotnie krócej wykonywały tę część testu niż dzieci z genotypem GA. Wykazano również związek pomiędzy tą samą zmienną TMT i polimorfizmem rs363050 genu *SNAP25*. Zdrowi posiadający genotyp AA wykonywali to zadanie istotnie krócej niż dzieci z genotypem AG.

Wykazano asocjację pomiędzy ilością błędów popełnianych przez osoby zdrowe w teście MFFT i polimorfizmem rs17288723 genu *5HTR2A*. Osoby posiadające genotyp TT popełniały znacznie mniej błędów niż osoby z pozostałymi genotypami. Stwierdzono również związek pomiędzy liczbą błędów oraz wskaźnikiem impulsywności w MFFT i polimorfizmem rs363043 genu *SNAP25*. Dzieci z genotypem TT popełniały istotnie więcej błędów, a obliczony wskaźnik impulsywności był u nich znacznie wyższy niż u dzieci z genotypem CT. Stwierdzono również związek pomiędzy ilością błędnych reakcji w teście i polimorfizmem rs4680 genu *COMT*. Zdrowi z genotypem GG (Met/Met) mieli ich znacznie mniej niż osoby z genotypem AG (Val/Met).

W czasie prowadzonej analizy stwierdzono związek pomiędzy zastosowanym typem kategorii podczas przerysowywania rysunku w teście ROCF i polimorfizmem rs363039 genu *SNAP25*. Dzieci z genotypem GA częściej stosowały kategorie bardziej efektywne, a z GG mniej dojrzałe. Wykazano również asocjację pomiędzy czasem wykonania reprodukcji z pamięci i polimorfizmem rs27072 genu *DAT*, gdzie genotyp CC wiązał się z jej krótszym wykonaniem. Stwierdzono również, że osoby z genotypem GG polimorfizmu rs463379 genu *DAT* uzyskują istotnie mniej punktów podczas przerysowywania figury niż osoby z pozostałymi genotypami.

W trakcie prowadzonej analizy wykazano asocjację pomiędzy niektórymi współczynnikami FK i polimorfizmem rs6265 genu *BDNF*. Osoby z genotypem GG(Val/Val) podawały istotnie mniejszą liczbę słów i słów poprawnych z kategorią niż zdrowi z pozostałymi genotypami. Dodatkowo stwierdzono, że dzieci zdrowe posiadające 24 powtórzenia polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* podały istotnie mniej słów i słów poprawnych w zadaniu FK niż dzieci z 47 powtórzeniami. Wykazano związek pomiędzy liczbą słów niezgodnych w teście FF i polimorfizmem rs363043 genu *SNAP25*. Dzieci z genotypem TT podały istotnie mniej słów niezgodnych niż dzieci z pozostałymi genotypami. Dodatkowo wykazano asocjację pomiędzy niektórymi wskaźnikami zadania FF i polimorfizmem rs4680 genu *COMT*. Dzieci z genotypem GG (Met/Met) użyły w badaniu znacznie więcej słów i słów poprawnych niż dzieci z AA (Val/Val).

9. OGRANICZENIA BADANIA

W przeprowadzonym badaniu analizowano związek badanych polimorfizmów genów ze wskaźnikami wykonywania wybranych testów neuropsychologicznych. Na podstawie danych literaturowych wiadomo jednak, że na ich wykonanie wpływają również czynniki środowiskowe. I tak palenie papierosów przez matkę w czasie ciąży jest czynnikiem ryzyka rozwoju ADHD, ale również zaburzeń funkcji wykonawczych u potomstwa [211]. Nieuwzględnienie tych czynników może być powodem błędnych wyników i braku możliwości ich powtórzenia w innych badaniach. Kolejnym ważnym aspektem, częściowo uwzględnionym w powyższym badaniu, jest fakt dojrzewania procesów poznawczych, a tym samym zależnego od wieku, odmiennego wykonywania testów neuropsychologicznych. Te dynamiczne zmiany mogą być związane ze zmianami metabolizmu monoamin. W badaniach prowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że aktywność *COMT* i *DATI* koreluje z wiekiem. Możliwe jest zatem, że ich rola w metabolizmie DA jest regulowana rozwojowo. Innym ważnym czynnikiem wpływającym na interpretację wyników jest płeć pacjentów. W wielu pracach podkreśla się różnice w klinicznym obrazie ADHD pomiędzy mężczyznami i kobietami [53]. Choć jest niewiele doniesień wskazujących na odmienne wykonywanie testów neuropsychologicznych pomiędzy mężczyznami i kobietami, jest prawdopodobne, że przynajmniej częściowo wpływają one na różnice obrazu klinicznego. W badaniach prowadzonych w populacji izraelskiej wykazano, że częstości występowania allelu Val/Met są różne u kobiet i mężczyzn [133]. Również Qian i wsp. stwierdzili, że asocjacja pomiędzy *COMT* i ADHD może być zależna od płci [339]. Kolejnym czynnikiem, który może być ważny w interpretacji wyników jest leczenie farmakologiczne pacjentów z ADHD. W większości prowadzonych badań, podobnie jak w aktualnej pracy, dzieci z ADHD otrzymywały różne leki, w tym przez dłuższy okres czasu leki psychostymulujące, które wyłączało przynajmniej 24 godziny przed badaniem. Jednakże, badania prowadzone na zwierzętach wskazują, że wyłączenie przewlekłego stosowania psychostymulantów może prowadzić do obniżenia poziomu DA, a tym samym wpływać na wykonywanie testów neuropsychologicznych. Natomiast stosowanie leków psychostymulujących znacznie zmniejsza stwierdzane korelacje genetyczno-poznawcze [317]. Te obserwacje mogą stanowić przykład neutralizacji małego efektu genu na funkcję poznawczą przez indukowaną farmakologicznie wysoką aktywność dopaminergiczną.

W przeprowadzonym badaniu u znacznej większości pacjentów rozpoznawano dodatkowe zaburzenia psychiczne lub rozwojowe, których obecność (np. zaburzeń umiejętności czytania) może dodatkowo wpływać na wykonywanie testów neuropsychologicznych, a tym samym zakłócać analizę uzyskanych wyników. Na podstawie wywiadu rozwojowego oraz danych dotyczących edukacji założono również, że rozwój intelektualny uczestników badania mieści się w zakresie normy intelektualnej. Z wcześniejszych doniesień wynika, że jest on istotny w interpretacji wyników różnych testów neuropsychologicznych, jednak nie przeprowadzono badań sprawności poznawczej obiektywnymi testami. Ograniczeniem badania jest również brak dokładnej oceny rozwoju oraz stanu psychicznego osób włączonych do grupy kontrolnej. Kolejną trudnością, dotyczącą również wielu wcześniejszych publikacji, jest stosunkowo mała grupa pacjentów włączonych do badania. W wielu doniesieniach podkreśla się, że efekt badanych polimorfizmów genów może ujawnić się dopiero przy grupie badanej liczącej powyżej 1000 uczestników [214].

10. WNIOSKI

Ocena kliniczna

1. Analizowane, na podstawie objawów kryterialnych ADHD, problemy dotyczące uwagi były istotnie bardziej nasilone u pacjentów z podtypem mieszanym ADHD w porównaniu do chorych z podtypem z przewagą zaburzeń koncentracji.
2. Pacjenci z rozpoznanym podtypem ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi w porównaniu do chorych z pozostałymi podtypami znacznie częściej rodzili się przedwcześnie.
3. Mniejszą ilość otrzymywanych uwag w szkole, rzadsze palenie papierosów przez ojców oraz w rodzinach matek chorych istotnie częściej stwierdzano wśród pacjentów z podtypem ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi niż u chorych z pozostałymi podtypami.
4. Wiek matek oraz ojców pacjentów z podtypem ADHD z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi był istotnie wyższy w porównaniu do rodziców chorych z podtypem mieszanym ADHD.

Testy neuropsychologiczne

1. Chłopcy z ADHD w porównaniu z dziewczynkami z ADHD wykazywali istotnie gorszą sprawność funkcji wykonawczych, natomiast znacznie lepszą funkcji werbalnych.
2. U chorych z ADHD w porównaniu do osób zdrowych występowały znaczne zaburzenia różnych aspektów uwagi, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych i werbalnych.
3. Stwierdzono również istotne statystycznie różnice w sprawności badanych funkcji poznawczych w grupach wyodrębnionych ze względu na podtypy ADHD, płeć i wiek. Największe deficyty wykazywali pacjenci z podtypem mieszanym ADHD, z najmłodszej grupy wiekowej (7–9 lat) oraz chłopcy.

Badania molekularne

1. Stwierdzono asocjację pomiędzy polimorfizmami *DRD2* rs1800497 i *DRD4* 48VNTR a ryzykiem wystąpienia ADHD w grupie badanej oraz w grupie chłopców z ADHD.
2. Wykazano również asocjację pomiędzy polimorfizmem *BDNF* rs6265 a ryzykiem wystąpienia poszczególnych podtypów ADHD w grupie badanej.
3. Nie stwierdzono asocjacji pomiędzy polimorfizmami *DRD2* rs1799732, *DRD3* rs6280, *DRD4* rs1800955, *DAT* rs27072, *DAT* rs463379, *DAT* VNTR, *COMT* rs4680, *5HT2A* rs17288723, *SNAP25* rs363039, *SNAP25* rs363043, *SNAP25* rs363050, *BDNF* rs6265 a wystąpieniem ADHD. Wyniki badania sugerują, że polimorfizmy tych genów prawdopodobnie nie biorą udziału w etiologii ADHD w grupie badanej.

Badania molekularne a testy neuropsychologiczne

1. W grupie badanej stwierdzono asocjację pomiędzy zaburzeniami następujących funkcji:
 - a) wykonawczych a polimorfizmami *DRD3* rs6280, *DRD4* rs1800955, *DRD4* 48VNTR, *DAT* rs463379, *5HT2A* rs17288723, *SNAP25* rs363043, *BDNF* rs6265
 - b) wzrokowo-przestrzennych a polimorfizmem genu *SNAP25* rs363039
 - c) werbalnych a polimorfizmami *DRD4* 48VNTR i *COMT* rs4680.

11. PIŚMIENICTWO

- [1] Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Khademi M. Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 9.
- [2] Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, Heinrich H, Mueller UC, Hasselhorn M, Steinhausen HC, Rothenberg A, Banaschewski T. Action monitoring in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, their nonaffected siblings, and normal control subjects: Evidence for an endophenotype. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 615–625.
- [3] Altink ME, Slaats-Willems DIE, Rommelse NNJ, Buschgens CJM, Fliers EA, Arias-Vásquez A, Xu X, Franke B, Sergeant JA, Faraone SV, Buitelaar JK. Effects of maternal and paternal smoking on attentional control in children with and without ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18: 465–475.
- [4] Altshuler D, Kruglyak L, Lander E. Genetic polymorphisms and disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1626.
- [5] Andersen SL, Napierata L, Brenhouse HC, Sonntag KC. Juvenile methylphenidate modulates reward-related behaviors and cerebral blood flow by decreasing cortical D3 receptors. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 2962–2972.
- [6] Anderson V, Anderson D, Anderson P. Comparing attentional skills in children with acquired and developmental central nervous system disorders. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12(4): 519–531.
- [7] Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG, Rapoport JL, Berg K, Bailey-Wilson JE, Muenke M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a Population Isolate: Linkage to Loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet* 2004; 75(6): 998–1014.
- [8] Arcos-Burgos M, Lopera F, Pineda D, Palacio JD, Rapoport JL, Berg K, Bailey-Wilson JE, Muenke M. Genome-wide scan in multigenerational and extended pedigrees segregating ADHD from a genetic isolate. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 476.
- [9] Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 577–82.
- [10] Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, Cook A, DiSilvestro RA, Bozzolo DR, Crowl L, Ramadan Y, Williams C. Serum zinc correlates with parent- and teacher-rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(4): 628–636.
- [11] Arpino C, Marzio M, D'Argenzio L, Longo B, Curatolo P. Exanthematic diseases during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9(5): 363–365.
- [12] Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem* 1995; 65(3): 1157–65.
- [13] Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 674–677.
- [14] Asherson P, Zhou K, Anney RJ, Franke B, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Altink M, Arnold R, Boer F, Brookes K, Buschgens C, Butler L, Cambell D, Chen W, Christiansen H, Feldman L, Fleischman K, Fliers E, Howe-Forbes R, Goldfarb A, Heise A, Gabriels I, Johans-

- son L, Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Mulas F, Muller U, Mulligan A, Neale B, Rijdsdijk F, Rabin K, Rommelse N, Sethna V, Soroohan J, Uebel H, Psychogiou L, Weeks A, Barrett R, Xu X, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV. A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Mol Psychiatry* 2008; 13(5): 514–521.
- [15] Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 417–423.
- [16] Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA, Pauls DL, Monsuur AJ, van 't Slot R, Minderaa RB, Gunning WB, Pearson PL, Sinke RJ. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1251–60.
- [17] Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 237–257.
- [18] Banaschewski T, Neale BM, Rothenberger A, Roessner V. Comorbidity of tic disorders and ADHD: Conceptual and methodological considerations. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 (suppl1): 5–14.
- [19] Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007; 96(9):1269–1274.
- [20] Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29: 541–555.
- [21] Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8 year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 546–557.
- [22] Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 2002; 111: 279–289.
- [23] Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J Abnorm Child Psychol* 1992; 20(2): 163–188.
- [24] Barkley RA, Smith KM, Fisher M, Navia B. An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4*7, DBH Taq1 A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 487–98.
- [25] Barkley RA. Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr* 1997; 18(4): 271–279.
- [26] Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997; 121: 65–94.
- [27] Barkley RA. Inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997a; 121: 65–94.
- [28] Barkley RA. The Nature of ADHD. History. W: Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, Third Edition: A Handbook for Diagnosis and Treatment. Guilford Press 2006, 3–73.
- [29] Barkley RA. The problem of stimulus control and rule-governed behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity. W: Swanson J, Bloomingdale L. (red.). Attention deficit disorders. New York: Pergamon 1989a; 203–234.

- [30] Barkley RA. The Relevance of the Still Lectures to Attention Deficit Hyperactivity Disorder A Commentary. *J Atten Disord* 2006; 10: 137.
- [31] Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, Müller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 502–9.
- [32] Barr CL, Feng Y, Wigg K, Bloom S, Roberts W, Malone M, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2000; 5(4): 405–409.
- [33] Barr CL, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Roberts W, Malone M, Ickowicz A, Schachar R, Tannock R, Kennedy JL. The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114(3):255-9.
- [34] Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G, Tannock R, Schachar R, Malone M, Roberts W, Nothen MM, Grunhage F, Vandenberg DJ, Uhl G, Sunohara G, King N, Kennedy JL. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49(4): 333–339.
- [35] Battersby S, Ogilvie AD, Blackwood DH, Shen S, Muqit MM, Muir WJ, Teague P, Goodwin GM, Hammar AJ. Presence of multiple functional polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene. *J Neurochem* 1999; 72(4): 1384–8.
- [36] Bauermeister JJ, Shrout PE, Ramírez R, Bravo M, Alegría M, Martínez-Taboas A, Chávez L, Rubio-Stipec M, García P, Ribera P, Canino G. ADHD correlates, comorbidity, and impairment in community and treated samples of children and adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35: 883–898.
- [37] Baxter RD, Liddle PF. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr Res* 1998; 30: 239–249.
- [38] Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Pediatr* 2008; 152(2): 263–269.
- [39] Bellgrove MA, Domschke K, Hawi Z, Kirley A, Mullins C, Robertson IH, Gill M. The methionine allele of the COMT polymorphism impairs prefrontal cognition in children and adolescents with ADHD. *Exp Brain Res* 2005; 163: 352-6.
- [40] Bellgrove MA, Hawi Z, Kirley A, Gill M, Robertson IH. Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. *Neuropsychologia* 2005; 43(13): 1847–57.
- [41] Bellgrove MA, Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Robertson IH, Gill M. DRD4 gene variants and sustained attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): effects of associated alleles at the VNTR and –521 SNP. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 136B: 81-6.
- [42] Bellgrove MA, Mattingley JB. Molecular genetics of attention. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1129: 200–212.
- [43] Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12(1): 81–84.
- [44] Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry* 2000; 5(1): 96–100.

- [45] Berwid OG, Curko Kera EA, Marks DJ, Santra A, Bender HA, Halperin JM. Sustained attention and response inhibition in young children at risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46(11): 1219–1229.
- [46] Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugaglia K, Jellinek MS, Steingard R. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 728–738.
- [47] Biederman J, Faraone SV, Lapey K. Comorbidity of diagnosis in attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 1992; 1: 335–360.
- [48] Biederman J, Faraone SV, Mick E, Spencer T, Wilens T, Kiely K, Guite J, Ablon JS, Reed E, Warburton R. High risk for attention deficit hyperactivity disorder among children of parents with childhood onset of the disorder: A pilot study. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 431–435.
- [49] Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Garcia JJ, Chen L, Mick E, Greene RW, Rusell RL. Is childhood oppositional defiant disorder a precursor to adolescent conduct disorder? Findings from a four-year follow-up study of children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(9): 1193–1204.
- [50] Biederman J, Faraone SV, Spencer T, Wilens T, Norman D, Lapey KA, Mick E, Lehman BK, Doyle A. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1792–1798.
- [51] Biederman J, Kwon A, Aleardi M, Chouinard VA, Marino T, Cole H, Mick E, Faraone SV. Absence of gender effects on attention deficit hyperactivity disorder: Findings in nonreferred subjects. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6): 1083–1089.
- [52] Biederman J, Mick E, Faraone S. Normalized functioning in youths with persistent ADHD. *J Pediatr* 1998; 133: 544–551.
- [53] Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 36–42.
- [54] Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric Mania: A developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 458–466.
- [55] Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72(5): 757–66.
- [56] Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 564–577.
- [57] Biederman J, Petty CR, Ball SW, Fried R, Doyle AE, Cohen D, Henderson C, Faraone SV. Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys with persistent and remitting course. *Psychiatry Res* 2009; 170: 177–182.
- [58] Biederman J, Petty CR, Ten Haagen KS, Small J, Doyle AE, Spencer T, Mick E, Monuteaux MC, Smoller JW, Faraone SV. Effect of candidate gene polymorphisms on the course of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research* 2009; 170: 199–203.
- [59] Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Cull JG, Comings DE. The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J R Soc Med* 1996; 89: 396–400.
- [60] Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch JP, Greenstein DK, Clasen LS, Sharp WS, InoV-Germain G, Wavrant-De Vrieze F, Arcos-Burgos M, Straub RE, Hardy JA,

- Castellanos FX, Rapoport JL. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am J Med Genet B* 2005; 134B: 67–72.
- [61] Bombin I, Arango C, Mayoral M, Castro-Fornieles J, Gonzalez-Pinto A, Gonzalez-Gomez C, Moreno D, Parellada M, Baeza I, Graell M, Otero S, Saiz PA, Patiño-Garcia A. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 2008; 147B(6): 873–9.
- [62] Boonstra AM, Kooij JJ, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JG, Franke B. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 2008; 147: 397–402.
- [63] Borkowska A. Neuropsychologiczne i neurobiologiczne aspekty pamięci operacyjnej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2006; 1: 31–42.
- [64] Borkowska AR, Słopeń A, Pytlińska N, Rajewski A, Dmitrzak-Węglarz M, Szczepankiewicz A, Wolańczyk T. Funkcje wzrokowo-przestrzenne, pamięć wzrokowa i planowanie czynności grafomotorycznych u dzieci z ADHD. *Psychiatria Polska* 2010, w druku.
- [65] Borkowska AR. ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi. W: Borkowska AR, Domańska Ł, red. *Neuropsychologia kliniczna dziecka*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006; 177–199.
- [66] Borkowska AR. Procesy uwagi i hamowania reakcji u dzieci z ADHD z perspektywy rozwojowej neuropsychologii klinicznej. Lublin: Wydawnictwo UMCS 2008.
- [67] Boyle MH, Offord DR. Psychiatric disorder and substance use in adolescence. *Can J Psychiatry* 1991; 36: 699–705.
- [68] Bradley JD, Golden CJ. Biological contributions to the presentation and understanding of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *Clin Psychol Rev* 2001; 21(6): 907–29.
- [69] Braun JM, Kahn RS, Froelich T, Auinger P, Lamphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect* 2006; 114(12): 1904–1909.
- [70] Brickman AM, Paul RH, Cohen RA, Williams LM, MacGregor KL, Jefferson AL, Tate DF, Gunstad J, Gordon E. Category and letter verbal fluency across the adult life span: relationship to EEG theta power. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20: 561–573.
- [71] Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, Aney R, Franke B, Gill M, Ebstein R, Buitelaar J, Sham P, Campbell D, Knight J, Andreou P, Altink M, Arnold R, Boer F, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Feldman L, Fleischman K, Fliers E, Howe-Forbes R, Goldfarb A, Heise A, Gabriels I, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Mulas F, Muller U, Mulligan A, Rabin K, Rommelse N, Sethna V, Sorohan J, Uebel H, Psychogiou L, Weeks A, Barrett R, Craig I, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Kuntsi J, Manor I, McGuYn P, Miranda A, Oades RD, Plomin R, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P, Johanson L. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006a; 11: 934–953.
- [72] Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiat* 2006a; 63: 74–81.
- [73] Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2002; 7(8): 913–917.
- [74] Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML. Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 2001; 107(3): e43.

- [75] Brunner HG. MAOA deficiency and abnormal behaviour: perspectives on an association. *Ciba Found Symp* 1996; 194: 155-64; discussion 164-167.
- [76] Buka SL, Goldstein JM, Seidman LJ, Tsuang MT. Maternal recall of pregnancy history: accuracy and bias in schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2000; 26(2): 335-50.
- [77] Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, Rosen BR, Biederman J. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999; 45(12): 1542-52.
- [78] Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1273-84.
- [79] Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(5): 699-711.
- [80] Cai F, Chen B, Zhou W, Zis O, Liu S, Holt RA, Honer WG, Song W. SP1 regulates a human SNAP-25 gene expression. *J Neurochem* 2008; 105: 512-523.
- [81] Campbell SB, Douglas VI, Morgenstern G. Cognitive styles in hyperactive children and the effect of methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry* 1971; 12: 55-67.
- [82] Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Shaw N, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Namesh J, Ziaugra L, Friedland L, Rolfe A, Warrington J, Lipshutz R, Daley GQ, Lander ES. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 1999; 22(3): 231-238.
- [83] Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Marsh WL, Gulotta CS, Potter WZ, Ritchie GF, Hamburger SD, Rapoport JL. Cerebrospinal fluid homovanillic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14(2): 125-37.
- [84] Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport JL. Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 607-616.
- [85] Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288(14): 1740-8.
- [86] Cayce KA, Krowchuk DP, Feldman SR, Camacho FT, Balkrishnan R, Fleischer AB. Healthcare utilization for acute and chronic diseases of young, school-age children in the rural and non-rural setting. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44(6): 491-498.
- [87] Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet* 1996; 98: 91-101.
- [88] Chang LY, Huang LM, Gau SSF, Wu YY, Hsia SH, Fan TY, Lin KL, Huang YC, Lu CY, Lin TY. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2007; 356(12): 1226-1234.
- [89] Chen CK, Chen SL, Mill J, Huang YS, Lin SK, Curran S, Purcell S, Sham P, Asherson P. The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Mol Psychiatry* 2003; 8(4): 393-6.
- [90] Chess S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *New York State J Med* 1960; 60: 2379-2385.
- [91] Chmielnicka-Kopaczyk M. Teratogeny wpływ leków na rozwój zarodka i płodu. W: Słomko Z, Bręborowicz GH, Gadzinowski J. *Leki w medycynie perinatalnej*. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 1999; 17-35.

- [92] Chrzan B. Edukacja i higiena ciężarnej. W: Bręborowicz GH red. Cięża wysokiego ryzyka. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2000, 19–35.
- [93] Coe CL, Lulbach GR, Schneider ML. Prenatal disturbance alters the size of the corpus callosum in young monkeys. *Dev Psychobiol* 2002; 41: 178–185.
- [94] Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, Knell E, Kocsis P, Baumgarten R, Kovacs BW, Levy DL, Smith M, Borison RL, Evans DD, Klein DN, MacMurray J, Tosk JM, Sverd J, Gysin R, Flanagan SD. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991; 266: 1793–1800.
- [95] Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, Wu S, MacMurray JP. Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. *Clin Genet* 1999; 55(3): 160–72.
- [96] Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet* 2000; 57(3): 178–96.
- [97] Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Chiu F, Wang E, Farwell K, Darakjy S, Baker R, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000; 58(1): 31–40.
- [98] Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, MacMurray JP, Dietz G, Muhleman D. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes-DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet* 1996; 67(3): 264–88.
- [99] Conners CK. A teacher rating scale for use in drug studies with children. *Am J Psychiatry* 1969; 126: 884–8.
- [100] Conners CK. Rating scales for use in drug studies with children. *Psychopharm Bull* 1973; 9: 24–84.
- [101] Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 993–998.
- [102] Corkum PV, Siegel LS. Is the continuous performance task a valuable research tool for use with children with attention-deficit-hyperactivity disorder? *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34: 1217–1239.
- [103] Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L, Willford JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22(4): 217–225.
- [104] Crawford SG, Dewey D. Co-occurring disorders: A possible key to visual perceptual deficits in children with developmental coordination disorder? *Hum Mov Sci* 2008; 27; 1: 154–169.
- [105] Cuffe SP, Moore CG, McKeown RE. Prevalence and correlates of ADHD symptoms in the National Health Interview Survey. *J Attention Disorders* 2005; 9(2): 392–401.
- [106] Czajka R. Nieprawidłowy czas trwania ciąży. W: Bręborowicz GH red. Cięża wysokiego ryzyka. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2000, 111–133.
- [107] Dale RC, Church AJ, Heyman I. Striatal encephalitis after varicella zoster infection complicated by Tourettism. *Mov Disord* 2003; 18(12): 1554–1556.
- [108] Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry* 1999; 4(2): 192–196.

- [109] Davis C, Patte K, Levitan RD, Carter J, Kaplan AS, Zai C, Reid C, Curtis C, Kennedy JL. A psycho-genetic study of associations between the symptoms of binge eating disorder and those of attention deficit (hyperactivity) disorder. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 687–696.
- [110] De Luca V, Muglia P, Jain U, Kennedy JL. No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene MnlI polymorphism and adult ADHD. *Am J Med Genet* 2004; 124B(1): 38–40.
- [111] de Nijs PF, Ferdinand RF, Verhulst FC. No hyperactive–impulsive subtype in teacher-rated attention-deficit/hyperactivity problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 25–32.
- [112] Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, Nothen MM, Maftei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 1999; 8(4): 621–4.
- [113] Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(3): 295–342.
- [114] Doucette-Stamm LA, Blakely DJ, Tian J, Mockus S, Mao JI. Population genetic study of the human dopamine transporter gene (*DAT1*). *Genet Epidemiol* 1995; 12: 303–308.
- [115] Douglas VI, Benezra E. Supraspan verbal memory in attention deficit disorder with hyperactivity normal and reading-disabled boys. *J Abnorm Child Psychol* 1990; 18: 617–638.
- [116] Douglas VI, Peters KG. Toward a clearer definition of the attentional deficit of hyperactive children. W: Hale GA, Lewis M. red. *Attention and the development of cognitive skills*. New York: Plenum, 1978; 173–248.
- [117] Douglas VI. Attention and cognitive problems. W: Rutter M. (red.). *Developmental neuropsychiatry*. New York: Guilford 1983; 280–329.
- [118] Douglas VI. Cognitive deficits in children with attention deficit disorder with hyperactivity. W: Bloomington LM, Sergeant J. (red.). *Attention deficit disorder: criteria, cognition, intervention*. Pergamon Press London 1988; 65–82.
- [119] Douglas VI. Stop, look, and listen: The problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci* 1972; 4: 259–82.
- [120] Doyle AE, Faraone SV, DuPre EP, Biederman J. Separating attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in girls: a familial risk analysis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10): 1666–72.
- [121] Draeger S, Prior M, Sanson A. Visual and auditory attention performance in hyperactive children: Competence or compliance. *J Abnorm Child Psychol* 1986; 14: 411–424.
- [122] Duff K, Schoenberg MR, Scott JG, Adams RL. The relationship between executive functioning and verbal and visual learning and memory. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20; 1: 111–122.
- [123] Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (suppl 1): 29–34.
- [124] DuPaul GJ, Anastopoulos AD, Power TJ, Reid R, Ikeda MJ, McGoey KE. Parent ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: factor structure and normative data. *J Psychopathol Behav Assess* 1998; 20: 83–102.
- [125] DuPaul GJ, Power T, Anastopoulos AD, Reid R. *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. New York-London: The Guilford Press, 1998.
- [126] Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: A focus on cognitive control. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 674–689.
- [127] Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack H.G, Steenhuis MP, Minderaa RB, Buitelaar JK, Kahn RS, van Engeland H. Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 678–685.

- [128] Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, Kahn RS, van Engeland H. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(3): 332–40.
- [129] Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9(3): 184–95.
- [130] Ebaugh F, Franklin G. Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children. *Am J Dis Child* 1923; 25: 89–97.
- [131] Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12(1): 78–80.
- [132] Edelbrock CS, Rende R, Plomin R, Thompson L. A twin study of competence and problem behavior in childhood and early adolescence. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36: 775–786.
- [133] Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 88: 497–502.
- [134] El-Faddagh M, Laucht M, Maras A, Vohringer L, Schmidt MH. Association of dopamine D4 receptor (DRD4) gene with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in a high-risk community sample: a longitudinal study from birth to 11 years of age. *J Neural Transm* 2004; 111(7): 883–9.
- [135] Elia J, Arcos-Burgos M, Bolton KL, Ambrosini PJ, Berrettini W, Muenke M. ADHD latent class clusters: DSM-IV subtypes and comorbidity. *Psychiatry Res* 2009; 170: 192–198.
- [136] Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008; 8(51): 1–8.
- [137] Ernst M, Cohen RM, Liebenauer LL, Jons PH, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1399–1406.
- [138] Esposito-Smythers C, Spirito A, Rizzo C, McGeary JE, Knopik VS. Associations of the DRD2 Taq1A polymorphism with impulsivity and substance use: preliminary results from a clinical sample of adolescents. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 93(3): 306–312.
- [139] Eubanks JH, Djabali M, Selleri L, Grandy DK, Civelli O, McElligott DL, Evans GA. Structure and linkage of the D2 dopamine receptor and neural cell adhesion molecule genes on human chromosome 11q23. *Genomics* 1992; 14: 1010–1018.
- [140] Evans DM, Morris AP, Cardon LR, Sham PC. A Note on the Power to Detect Transmission Distortion in Parent–Child Trios via the Transmission Disequilibrium Test. *Behav Genet* 2006; 36: 947–950.
- [141] Ewens WJ, Spielman RS. The transmission/disequilibrium test: history, subdivision, and admixture. *Am J Hum Genet* 1995; 57(2): 455–464.
- [142] Fallon BA, Kochevar JM, Gaito A, Nields JA. The underdiagnosis of neuropsychiatric Lyme disease in children and adults. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21(3): 693–703.
- [143] Faraone SV, Biederman J, Mennin D, Wozniak J, Spencer T. Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997a; 36: 1378–1387; discussion: 1387–1390.
- [144] Faraone SV, Biederman J, Mick E, Doyle AE, Wilens T, Spencer T et al. A family study of psychiatric comorbidity in girls and boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2001a; 50: 586–592.
- [145] Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 2005; 9: 384–391.

- [146] Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158(7): 1052–7.
- [147] Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 970–977.
- [148] Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1313–23.
- [149] Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lepine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 402–409.
- [150] Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975; 75(5): 797–803.
- [151] Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589–601.
- [152] Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. Executive functioning in hyperactive children as young adults: attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity. *Dev Neuropsychol* 2005; 27 (1): 107–133.
- [153] Forero DA, Arboleda GH, Vasquez R, Arboleda H. Candidate genes involved in neural plasticity and the risk for attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of 8 common variants. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(5): 361–366.
- [154] Fossella J, Sommer T, Fan J, Pfaff D, Posner MI. Synaptogenesis and heritable aspects of executive attention. *MRDD Research Reviews* 2003; 9: 178–183.
- [155] Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 2009; 126: 13–50.
- [156] Frazier TW, Demaree HA, Youngstrom EA. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2004; 18(3): 543–555.
- [157] Freeman RD. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16 (suppl 1): 15–23.
- [158] Friedel S, Horro FF, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, Smidt J, Bronner G, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, Warnke A, Hemminger U, Linder M, Kiefl H, Goldschmidt HP, Siegfried W, Remschmidt H, Hinney A, Hebebrand J. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 132(1): 96–99.
- [159] Friedel S, Saar K, Sauer S, Dempfle A, Walitza S, Renner T, Romanos M, Freitag C, Seitz C, Palmason H, Scherag A, Windemuth-Kieselbach C, Schimmelmann BG, Wewetzer C, Meyer J, Warnke A, Lesch KP, Reinhardt R, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Hinney A, Remschmidt H, Schafer H, Konrad K, Hubner N, Hebebrand J. Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 923–933.
- [160] Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics J* 2001; 1(2): 152–6.
- [161] Garrett A, Penniman L, Epstein JN, Casey BJ, Hinshaw SP, Glover G, Tonev S, Vitolo A, Davidson M, Spicer J, Greenhill LL, Reiss AL. Neuroanatomical Abnormalities in Adoles-

- scent's With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47(11): 1321–1328.
- [162] Gelernter J, Kennedy JL, van Tol HH, Civelli O, Kidd KK. The D4 dopamine receptor (*DRD4*) maps to distal 11p close to HRAS. *Genomics* 1992; 13: 208–210.
- [163] Genro JP, Polanczyk GV, Zeni C, Oliveira AS, Roman T, Rohde LA, Hutz MH. A common haplotype at the dopamine transporter gene 5' region is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B* 2008; 147B: 1568–1575.
- [164] Genro JP, Zeni C, Polanczyk GV, Roman T, Rohde LA, Hutz MH. A promoter polymorphism (-839 C→T) at the dopamine transporter gene is associated with attention deficit/hyperactivity disorder in Brazilian children. *Am J Med Genet B* 2007; 144B: 215–219.
- [165] Giedd JN, Castellanos FX, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, Rapoport JL. Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 665–669.
- [166] Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. A twin study of the etiology of comorbidity: Attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 343–348.
- [167] Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Rífstam M, Johnson M, Rothenberger A, Niklasson L. Co-existing disorders in ADHD—implications for diagnosis and intervention. *Eur J Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13: 80–92.
- [168] Gizer I, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51–90.
- [169] Gjone H, Stevenson J, Sundet JM, Eilertsen DE. Changes in heritability across increasing levels of behavior problems in young twins. *Behav Genet* 1996; 26: 419–426.
- [170] Gjone H, Stevenson J, Sundet JM. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 588–596.
- [171] Glow PH, Glow RA. Hyperkinetic impulse disorder: A developmental defect of motivation. *Genet Psychol Monogr* 1979; 100: 159–231.
- [172] Goldstein LH, Harvey EA, Friedman-Weieneth JL, Pierce C, Tellert A, Sippel JC. Examining Subtypes of Behavior Problems among 3-Year-Old Children, Part II: Investigating Differences in Parent Psychopathology, Couple Conflict, and Other Family Stressors. *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35: 111–123.
- [173] Goldstein S. *Managing attention and learning disorders in late adolescence and adulthood*. New York: Wiley 1997.
- [174] Goodyear P, Hynd GW. Attention-deficit disorder with (ADD/H) and without (ADD/WO) hyperactivity: Behavioral and neuropsychological differentiation. *J Clin Child Psychol* 1992; 21: 273–305.
- [175] Gosso MF, de Geus EJC, Polderman TJC, Boomsma DI, Heutink P, Posthuma D. Common variants underlying cognitive ability: further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Genes, Brain and Behavior* 2008; 7: 355–364.
- [176] Gosso MF, de Geus EJC, van Belzen MJ, Polderman TJC, Heutink P, Boomsma DI, Posthuma D. The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability: evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 878–886.
- [177] Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645.
- [178] Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973; 122: 15–30.

- [179] Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1107–1115.
- [180] Gray JA. Précis of “The neuropsychology of anxiety”: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. *Behav Brain Sci* 1982b; 5: 469–484.
- [181] Grodzicker T, Williams J, Sharp P, Sambrook J. Physical mapping of temperature-sensitive mutations of adenovirus. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1975; 39: 439–446.
- [182] Grodzinsky GM, Diamond R. Frontal lobe functioning in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Dev Neuropsychol* 1992; 8: 427–445.
- [183] Gruber R, Joobar R, Grizenko N, Leventhal BL, Cook Jr EH, Stein MA. Dopamine transporter genotype and stimulant side effect factors in youth diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 233–239.
- [184] Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, Wang Z, Faraone SV, Wang Y. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 546–554.
- [185] Haberstick BC, Timberlake D, Hopfer CJ, Lessem JM, Ehringer MA, Hewitt JK. Genetic and environmental contributions to retrospectively reported DSM-IV childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2008; 38: 1057–1066.
- [186] Haenlein M, Caul WF. Attention deficit disorder with hyperactivity: A specific hypothesis of reward dysfunction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26: 356–362.
- [187] Hart E, Lahey B, Loeber R, Applegate B, Frick PJ. Developmental change in attention-deficit hyperactivity disorder in boys: a four-year longitudinal study. *J Abnorm Child Psychol* 1995; 23: 729–749.
- [188] Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, Asherson P, Curran S, Gould A, Richards S, Lawson D, Pay H, Turic D, Langley K, Owen M, O’Donovan M, Thapar A, Fitzgerald M, Gill M. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry* 2002; 7(7): 718–25.
- [189] Hawi Z, Lowe N, Kirley A, Gruenhege F, Nothen M, Greenwood T, Kelsoe J, Fitzgerald M, Gill M. Linkage disequilibrium mapping at *DAT1*, *DRD5* and *DBH* narrows the search for ADHD susceptibility alleles at these loci. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 299–308.
- [190] Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Kiefl H, Remschmidt H, Hemminger U, Warnke A, Knolker U, Heiser P, Friedel S, Hinney A, Schaffer H, Nurnberg P, Konrad K. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 german sib-pairs. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 196–205.
- [191] Hechtman L. Attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents and adulthood: an updated follow-up. *Psych Annals* 1989; 19: 597–602.
- [192] Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66(6): 2621–4.
- [193] Heiser P, Heinzl-Gutenbrunner M, Frey J, Smidt J, Grabarkiewicz J, Friedel S, Kuhnau W, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J. Twin study on heritability of activity, attention, and impulsivity as assessed by objective measures. *J Atten Disord* 2006; 9: 575–581.
- [194] Herbert M. The concept and testing of brain damage in children: A review. *J Child Psychol Psychiatry* 1964; 5: 197–217.
- [195] Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J, Brooks W. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology* 2003; 17(3): 496–506.
- [196] Horstmann S, Lucae S, Menke A, Hennings JM, Ising M, Roeske D, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. Polymorphisms in *GRIK4*, *HTR2A*, and *FKBP5* Show Interactive

- Effects in Predicting Remission to Antidepressant Treatment. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 727–740.
- [197] Houghton S, Douglas G, West J, Whiting K, Wall M, Langsford S, Powell L, Carroll A. Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. *J Child Neurol* 1999; 14(12): 801–5.
- [198] Hunt RD, Cohen DJ, Anderson G, Minderaa RB. Noradrenergic mechanisms in ADD + H. W: Bloomingdale LM. (red.). *Attention deficit disorder: Vol. 3: New research in attention, treatment, and psychopharmacology*. New York: Pergamon Press 1988; 129–148.
- [199] Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur J Immunol* 1998; 28(8): 2598–602.
- [200] Hurtig T, Ebeling H, Taanila A, Miettunen J, Smalley SL, McGough JJ, Loo SK, Jarvelin MR, Moilanen IK. ADHD symptoms and subtypes: relationship between childhood and adolescent symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1605–1613.
- [201] Hynd GW, Hern KL, Novey ES, Eliopoulos D, Marshall R, Gonzalez JJ, Völlner KS. Attention-deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol* 1993; 8: 339–347.
- [202] Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lyytinen H. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: Morphometric analysis of MRI. *J Learn Disabil* 1991; 24: 141–146.
- [203] Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol* 1990; 47: 919–926.
- [204] Iwaszko-Krawczuk W. Badanie noworodka. W: Łozińska D, Twarowska I. *Neonatologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993, 49–71.
- [205] Jocham G, Klein TA, Neumann J, von Cramon DY, Reuter M, Ullsperger M. Dopamine DRD2 Polymorphism Alters Reversal Learning and Associated Neural Activity. *J Neuroscience* 2009; 29(12): 3695–3704.
- [206] Jodzio K. *Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcje funkcji wykonawczych*. Wydawnictwo Naukowe Scholar 2008
- [207] John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity—a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76: 287–295.
- [208] Johnstone EC, Yudkin PL, Hey K, Roberts SJ, Welch SJ, Murphy MF, Griffiths SE, Walton RT. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 83–90.
- [209] Jönsson EG, Ivo R, Forslund K, Mattila-Evenden M, Rylander G, Cichon S, Propping P, Nothen MM, Asberg M, Sedvall GC. No association between a promoter dopamine D(4) receptor gene variant and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105(6): 525–528.
- [210] Jönsson EG, Kaiser R, Brockmoller J, Nimgaonkar VL, Crocq MA. Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (DRD3) Ser9Gly variant and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2004; 14(1): 9–12.
- [211] Julvez J, Ribas-Fito N, Torrent M, Fornas M, Garcia-Esteban R, Sunyer J. Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. *Int J Epidemiol* 2007; 36(4): 825–832.
- [212] Karama S, Grizenko N, Sonuga-Barke EJS, Doyle A, Biederman J, Mbekou V, Polotskaia A, Ter-Stepanian M, De Guzman R, Bellingham J, Sengupta S, Joober R. Dopamine transporter 3'UTR VNTR genotype is a marker of performance on executive function tasks in children with ADHD. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 45.
- [213] Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, Folley BS, Cooper K, Mazur-Hopkins P, Kofman O, Singer HS, Denckla MB, Pearlson GD, Kaufmann WE. MRI parcellation of the frontal

- lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 2002; 116: 63–81.
- [214] Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joobor R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Rev Psychiatr Neurosci* 2009; 34(2): 88–101.
- [215] Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, Lowe N, Fitzgerald M, Gill M, Craddock N. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 2002; 7(8): 908–912.
- [216] Kent L, Green E, Hawi Z, Kirley A, Dudbridge F, Lowe N, Raybould R, Langley K, Bray N, Fitzgerald M, Owen MJ, O'Donovan MC, Gill M, Thapar A, Craddock N. Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 939–943.
- [217] Kent L, Middle F, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M, Feehan C, Craddock N. Nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2001; 11(1): 37–40.
- [218] Kereszturi E, Kiraly O, Csapo Z, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses. *Am J Med Genet B* 2007; 144B: 231–236.
- [219] Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 716–723.
- [220] Kieling C, Roman T, Doyle AE, Hutz MH, Rohde LA. Association between DRD4 gene and performance of children with ADHD in a test of sustained attention. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1163–5.
- [221] Kim BN, Lee JS, Shin MS, Cho SC, Lee DS. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 219–25.
- [222] Kirley A, Lowe N, Hawi Z, Mullins C, Daly G, Waldman I, McCarron M, O'Donnell D, Fitzgerald M, Gill M. Association of the 480 bp DAT1 allele with methylphenidate response in a sample of Irish children with ADHD. *Am J Med Genet* 2003; 121B: 50–54.
- [223] Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandless F, Kumugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psych* 1998; 3: 342–345.
- [224] Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M. Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 2007; 318(5856): 1642–5.
- [225] Knobel M, Wolman MB, Mason E. Hyperkinesis and organicity in children. *Arch Gen Psychiatry* 1959; 1: 310–321.
- [226] Knopik VS, Heath AC, Jacob T, Slutske WS, Bucholz KK, Madden PAF, Waldron M, Martin NG. Maternal alcohol use disorder and offspring ADHD: disentangling genetic and environmental effects using a children-of-twins design. *Psychol Med* 2006; 36(10): 1461–1471.
- [227] Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(12): 1113–1115.
- [228] Kopeckova M, Paclt I, Petrasek J, Pacltova D, Malikova M, Zagatova V. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6–10 age. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 246–251.

- [229] Kuczyński W, Szamatowicz J, Jędrzejczak P. Niepłodność męska. W: Pisarski T, Szamatowicz M. Niepłodność. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997; 218–237.
- [230] Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT, Smalley SL, Nelson SF. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with *DRD4* and *DRD5*. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 711–717.
- [231] Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J, Kajander J, Haaparanta M, Solin O, Syvalahti E, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 387–391.
- [232] Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(6): 835–7.
- [233] Lahey B, Applegate B, McBurnett K, Biederman J, Greenhill L, Hynd GW, Barkley RA, Newcorn J, Jensen P, Richters J. DSM-IV field trials for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1673–1685.
- [234] Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Lee SS, Willcutt E. Instability of the DSM-IV subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 896–902.
- [235] Lahoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 121–124.
- [236] Lakatos K, Toth I, Nemoda Z, Ney K, Sasvari-Szekely M, Gervai J. Dopamine D4 receptor (*DRD4*) polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 633–637.
- [237] Langleben DD, Acton PD, Austin G, Elman I, Krikorian G, Monterosso JR, Portnoy O, Ridlehuber HW, Strauss HW. Effects of methylphenidate treatment discontinuation on cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *J Nucl Med*. 2002; 43: 1624–1629.
- [238] Langley K, Fowler TA, Grady DL, Moyzis RK, Holmans PA, van den Bree MB, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. Molecular genetic contribution to the developmental course of attention-deficit hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009; 18(1): 26–32.
- [239] Langley K, Rice F, van den Bree MB, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 2005; 57(6): 359–371.
- [240] Langley K, Turic D, Rice F, Holmans P, van den Bree MB, Craddock N, Kent L, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit/hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. *Am J Med Genet B* 2008; 147B: 49–53.
- [241] Langley KL, Marshall L, Van der Bree M, Thomas H, Owen M, O'Donovan M, Thapar A. Association of the dopamine D4 receptor gene 7-repeat allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 133–138.
- [242] Langley KL, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 2003; 13(2): 107–110.
- [243] Lanktree M, Squassina A, Krinsky M, Strauss J, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL, Muglia P. Association Study of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and LIN-7 Homolog (LIN-7) Genes With Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2008; 147B: 945–951.

- [244] Lansbergen MM, Kenemans JL, van Engeland H. Stroop Interference and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Meta-Analysis *Neuropsychol* 2007; 21(2): 251–262.
- [245] Lario S, Calls J, Cases A, Oriola J, Torras A, Rivera F. MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet* 1997; 51(2): 129–30.
- [246] Larsson H, Lichtenstein P, Larsson JO. Genetic contributions to the development of ADHD subtypes from childhood to adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 973–981.
- [247] Lasky-Su J, Lange C, Biederman J, Tsuang M, Doyle AE, Smoller JW, Laird N, Faraone S. Family-based association analysis of a statistically derived quantitative traits for ADHD reveal an association in *DRD4* with inattentive symptoms in ADHD individuals. *Am J Med Genet B* 2008; 147B: 100–106.
- [248] Laucht M, Skowronek MH, Becker K, Schmidt MH, Esser G, Schulze TG, Rietschel M. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 585–590.
- [249] Laufer M, Denhoff E, Solomons G. Hyperkinetic impulse disorder in children's behavior problems. *Psychosom Med* 1957; 19: 38–49.
- [250] Laufer M, Denhoff E. Hyperkinetic behavioral syndrome in children. *J Pediatrics* 1957; 50: 463–474.
- [251] Lawson DC, Turic D, Langley K, Pay HM, Govan CF, Norton N, Hamshere ML, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. Association analysis of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2003; 116B(1): 84–89.
- [252] Le Coniat M, Sokoloff P, Hillion J, Martres MP, Giros B, Pilon C, Schwartz JC, Berger R. Chromosomal localization of the human D3 dopamine receptor gene. *Hum Genet* 1991; 87: 618–620.
- [253] Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, Jouvent R, Pauls D, Mallet J. Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends Neurosci* 1998b; 21: 102–105.
- [254] Lee J, Laurin N, Crosbie J, Ickowicz A, Pathare T, Malone M, Tannock R, Kennedy JL, Schachar R, Barr CL. Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B* 2007; 144B: 976–981.
- [255] Levin PM. Restlessness in children. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39(4): 764–770.
- [256] Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford University Press: New York 1995.
- [257] 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* 2006a; 15: 2276–2284.
- [258] Li J, Wang Y, Qian Q, Wang B, Zhou R. Association of 5-HT(2A) receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002; 82(17): 1173–6.
- [259] Li T, Arranz M, Aitchison KJ, Bryant C, Liu X, Kerwin RW, Murray R, Sham P, Collier DA. Casecontrol, haplotype relative risk and transmission disequilibrium analysis of a dopamine D2 receptor functional promoter polymorphism in schizophrenia. *Schizophrenia research* 1998; 32: 87–92.
- [260] Lindsay RL, Tomazic T, Whitman BY, Accardo PJ. Early ear problems and developmental problems at school age. *Clin Pediatr (Phil)* 1999; 38(3): 123–132.
- [261] Ling D, Niu T, Feng Y, Xing H, Xu X. Association between polymorphism of the dopamine transporter gene and early smoking onset: an interaction risk on nicotine dependence. *J Hum Genet* 2004; 49: 35–39.
- [262] Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, Kotimaa A, Moilanen I, Thomsen PH, Olsen J, Jarvelin MR. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk

- of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003; 160(6): 1028–1040.
- [263] Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet* 2003; 33: 177–182.
- [264] Loo SK, Hale TS, Macion J, Hanada G, McGough JJ, McCracken JT, Smalley SL. Cortical activity patterns in ADHD during arousal, activation and sustained attention. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2114–2119.
- [265] Loo SK, Specter E, Smolen A, Hopfer C, Teale PD, Reite ML. Functional effects of the DAT1 polymorphism on EEG measures in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 986–93.
- [266] Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 1989; 46: 48–52.
- [267] Lou HC, Henriksen L, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 1984; 41: 825–829.
- [268] Lou HC. Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1996; 85(11): 1266–1271.
- [269] Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z. Multiple marker analysis at the promoter region of the DRD4 gene and ADHD: evidence of linkage and association with the SNP -616. *Am J Med Genet* 2004; 131B(1): 33–37.
- [270] Lundstrom K, Turpin MP. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225(3): 1068–72.
- [271] Łojek E, Stańczak J. Płynność figuralna w badaniach neuropsychologicznych. W: Jodzio K (red.). *Neuronalny świat umysłu*. Oficyna Wydawnicza Impuls, Kraków 2005; 91–107.
- [272] Maher BS, Marazita ML, Ferrell RE, Vanyukov MM. Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2002; 12(4): 207–15.
- [273] Malewski Z. Indukcja porodu. W: Bręborowicz GH red. *Ciąża wysokiego ryzyka*. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2000, 291–302.
- [274] Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff KA, Gray N, Zarate CA Jr, Charney DS. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53(8): 707–42.
- [275] Mannuzza S, Klein R, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys: Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 565–576.
- [276] Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B* 2001; 105: 91–95.
- [277] Manor I, Tyano S, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP. The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry* 2002; 7: 790–4.
- [278] Manor I, Tyano S, Mel E, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP. Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA). *Mol Psychiatry* 2002; 7(6): 626–32.
- [279] Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impul-

- sivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res* 2000; 95(1): 9–23.
- [280] Matczak A. Test Porównywania Znanych Kształtów (MFF) J. Kagana. Pracownia Testów Psychologicznych PTP. Warszawa 1992.
- [281] McClernon FJ, Kollins SH. ADHD and Smoking. From Genes to Brain to Behavior. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1141: 131–147.
- [282] McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del’Homme M, Cantor RM, Liu A, Nelson SF. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000; 5(5): 531–6.
- [283] McEvoy B, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M. No evidence of linkage or association between the norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms and ADHD in the Irish population. *Am J Med Genet* 2002; 114(6): 665–6.
- [284] McGee R, Williams S, Moffitt T, Anderson J. A comparison of 13 years old boys with attention deficit and/or reading disorder on neuropsychological measures. *J Abnorm Child Psychol* 1989; 17: 37–55.
- [285] McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, Yang M, Del’Homme M, Lynn DE, Loo S. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1621–1627.
- [286] Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(4): 378–385.
- [287] Mick E, Biederman J, Faraone SV. Is season of birth a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35(11): 1470–1476.
- [288] Mick E, Faraone SV. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 261–284.
- [289] Mick E, Neale B, Middleton FA, McGough JJ, Faraone SV. Genome-Wide Association Study of Response to Methylphenidate in 187 Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2008; 147B: 1412–1418.
- [290] Milich R, Wolraich M, Lindgren S. Sugar and hyperactivity: A critical review of empirical findings. *Clin Psychol Rev* 1986; 6: 493–513.
- [291] Mill J, Curran S, Kent L, Gould A, Hockett L, Richards S, Taylor E, Asherson P. Association study of a SNAP-25 microsatellite and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114(3): 269–71.
- [292] Mill J, Xu X, Ronald A, Curran S, Price T, Knight J, Craig I, Sham P, Plomin R, Asherson P. 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* 2005; 133B: 68–73.
- [293] Mill JS, Caspi A, McClay J, Sugden K, Purcell S, Asherson P, Craig I, McGuffin P, Braithwaite A, Poulton R, Moffitt TE. The dopamine D4 receptor and the hyperactivity phenotype: a developmental-epidemiological study. *Mol Psychiatry* 2002; 7(4): 383–91.
- [294] Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.
- [295] Millichap JG, Millichap JJ. Role of viral infections in the etiology of febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 35(3): 165–172.
- [296] Millichap JG, Yee MM, Davidson SI. Serum ferritin in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2006; 34(3): 200–203.
- [297] Mills S, Langley K, Van den Bree M, Street E, Turic D, Owen MJ, O’Donovan MC, Thapar A.. No evidence of association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met

- genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: a case-control study. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 15.
- [298] Millstein RB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms and subtypes in clinically referred adults with ADHD. *J Atten Disord* 1997; 2: 159–166.
- [299] Miyajima F, Ollier W, Mayes A, Jackson A, Thacker N, Rabbitt P, Pendleton N, Horan M, Payton A. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav* 2008a; 7: 411–417.
- [300] Morgan A, Hynd G, Riccio C, Hall J. Validity of DSM-IV ADHD predominantly inattentive and combined types: relationship to previous DSM diagnoses/subtype differences. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 325–333.
- [301] Morrison J, Stewart M. The psychiatric status of the legal families of adopted hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 888–891.
- [302] Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52(8): 785–94.
- [303] Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002; 130(1-2): 91–5.
- [304] Mulder MJ, Baeyens D, Davidson MC, Casey BJ, van Den Ban E, van Engeland H, Durston S. Familial Vulnerability to ADHD Affects Activity in the Cerebellum in Addition to the Prefrontal Systems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47(1): 68–75.
- [305] Mullis K, Faloon F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symposium in Quantitative Biology* 1986; 51: 263–73.
- [306] Murphy KR, Barkley RA, Bush TA. Young adults with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences in comorbidity, educational and clinical history. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 147–157.
- [307] Murphy KR, Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorder in adults: Comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry* 1996b; 37: 393–401.
- [308] Murphy KR, Barkley RA. Prevalence of DSM-IV symptoms of ADHD in adult licensed drivers: Implications for clinical diagnosis. *J Attention Disord* 1996a; 1: 147–161.
- [309] Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry* 2007; 61(12): 1320–1328.
- [310] Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71(3): 651–5.
- [311] Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004; 23: 540–545.
- [312] Nigg JT, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Rappley MD. Neuropsychological Executive Functions and DSM-IV ADHD Subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(1): 59–66.
- [313] Nigg JT. Is ADHD an inhibitory disorder? *Psychol Bull* 2001; 125: 571–596.
- [314] Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G, Jones S, Owen R, Krawczak M, Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ. Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis. *Am J Med Genet* 2002; 114(5): 491–6.

- [315] Nozyce ML, Lee SS, Wiznia A, Nachman S, Mofenson LM, Smith ME, Yogev R, McIntosh K, Stanley K, Pelton S. A behavioral and cognitive profile of clinically stable HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; 117(3): 763–770.
- [316] Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M, Fisher SE, Francks C, Cantor RM, McCracken JT, McGough JJ, Nelson SF, Monaco AP, Smalley SL. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1268–79.
- [317] Oh KS, Shin DW, Oh GT, Noh KS. Dopamine transporter genotype influences the attention deficit in Korean boys with ADHD. *Yonsei Med J* 2003; 44(5): 787–792.
- [318] Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry* 2000; 5(1): 64–9.
- [319] Okuyama Y, Ishiguro H, Toru M, Arinami T. A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 292–295.
- [320] Osuch-Jaczevska R. Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrastania, wcześniactwo, dystrofia. W: Łozińska D, Twarowska I. Neonatologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993, 339–361.
- [321] Palmer ED, Finger S. An early description of ADHD (inattentive subtype): dr Alexander Crichton and “Mental restlessness” (1798). *Child Psychology and Psychiatry Review* 2001; 6 (2): 66–73.
- [322] Pasini A, Paloscia C, Alessandrelli R, Porfirio MC, Curatolo P. Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev* 2007; 29: 400–408.
- [323] Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004–2006. *Vital Health Stat* 2008; 10: 1–14.
- [324] Paszowski T, Wodniak S, Woźniakowska E, Sikorka-Jaroszyńska M.: Niepowściągliwe wymioty ciężarnych. W: Paszowski T. red.: Patologia wczesnej ciąży. IZT Sp. z o.o., Lublin 2004, 159–167.
- [325] Patterson GR, Chamberlain P, Reid JB. A comparative evaluation of a parenttraining program. *Behavior Therapy*. 1982;13:638–650.
- [326] Pauls DL. Genetic factors in the expression of attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1991; 1: 353–360.
- [327] Payton A, Holmes J, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, Harrington R, McGuffin P, O'Donovan M, Owen M, Ollier W, Worthington J, Thapar A. Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: a family-based study. *Am J Med Genet* 2001; 105(5): 464–70.
- [328] Payton A. The Impact of Genetic Research on our Understanding of Normal Cognitive Ageing: 1995 to 2009. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:451–477.
- [329] Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 51–87.
- [330] Pineda DA, Puerta IC, Aguirre DC, García-Barrera MA, Kamphaus RW. The Role of Neuropsychologic Tests in the Diagnosis of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Neurol* 2007; 36(6): 373–381.
- [331] Pisarski T, Skrzypczak J, Pawelczyk L, Kądziołka P, Pisarska-Krawczyk M. Niemożność donoszenia ciąży. W: Pisarski T, Szamatowicz M. Niepłodność. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, 251–294.
- [332] Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 7): 50–58.
- [333] Pliszka SR. The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1385–90.

- [334] Plomp E, van Engeland H, Durston S. Understanding genes, environment and their interaction in attention-deficit hyperactivity disorder: is there a role for neuroimaging? *Neuroscience* 2009; 164: 230–240.
- [335] Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942–948.
- [336] Ponce G, Hoenicka J, Jimenez-Arriero MA, Rodriguez-Jimenez R, Aragues M, Martin-Sune N, Huertas E, Palomo T. DRD2 and ANKK1 genotype in alcohol-dependent patients with psychopathic traits: association and interaction study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 121–125.
- [337] Pontius AA. Dysfunction patterns analogous to frontal lobe system and caudate nucleus syndromes in some groups of minimal brain dysfunction. *J Am Med Wom Assoc* 1973; 26: 285–292.
- [338] Pschyrembel W, Dudenhausen JW. *Położnictwo praktyczne i operacje położnicze*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997.
- [339] Qian Q, Wang Y, Zhou R, Li J, Wang B, Glatt S, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of catechol-O-methyltransferase in attention deficit hyperactivity disorder suggest genetic sexual dimorphism. *Am J Med Genet* 2003; 118B(1): 103–9.
- [340] Qian Q, Wang Y, Zhou R, Yang L, Faraone SV. Family-based and case-control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *Am J Med Genet* 2004; 128B(1): 84–89.
- [341] Quay HC. Attention deficit disorder and the behavioral inhibition system: The relevance of the neuropsychological theory of Jeffrey A. Gray. W: Bloomingdale LM, Sergeant J. (red.). *Attention deficit disorder Criteria, cognition, intervention..* Oxford, England: Pergamon Press 1988a; 117–125.
- [342] Quay HC. Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 1997; 25: 7–13.
- [343] Quay HC. The behavioral reward and inhibition systems in childhood behavior disorders. W: Bloomingdale LM (red.). *Attention deficit disorder. Vol 3: New research in attention, treatment and psychopharmacology*. Oxford, England: Pergamon Press 1988b; 176–186.
- [344] Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8(1): 98–102.
- [345] Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J., Kennedy JL. Evidence for the serotonin HTR2A receptor gene as a susceptibility factor in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Mol Psychiatry* 2000; 5(5): 537–41.
- [346] Rapport LJ, Van Voorhis A, Tzelepis A, Friedman SR. Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol* 2001; 15(4): 479–91.
- [347] Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rosler M. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 2002; 319(3): 133–6.
- [348] Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005; 115(5): 1360–1366.
- [349] Ritchie T, Noble EP. Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics. *Neurochemical research* 2003; 28: 73–82.
- [350] Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46(3): 246–254.

- [351] Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. *Am J Med Genet* 2002; 114(2): 154–8.
- [352] Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Am J Med Genet* 2003; 120B(1): 116–20.
- [353] Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6): 497–499.
- [354] Romine CB, Lee D, Wolfe ME, Homack S, George C, Riccio CA. Wisconsin Card Sorting Test with children: a meta-analytic study of sensitivity and specificity. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 1027–1041.
- [355] Rommelse NNJ, Altink ME, Fliers EA, Martin NC, Buschgens CJM, Hartman CA, Buitelaar JK, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J. Comorbid Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future DSM. *J Abnorm Child Psychol* 2009; 37: 793–804.
- [356] Rosenthal HR, Allen TW. An examination of attention, arousal and learning dysfunction of hyperkinetic children. *Psychol Bull* 1978; 85: 689–715.
- [357] Ross D, Ross S. *Hyperactivity: Research, theory, and action*. New York: John Wiley, 1976.
- [358] Ross P, Hall L, Smirnov I, HaVL. High level multiplex genotyping by MALDI-TOF mass spectrometry. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 1347–1351.
- [359] Rowe DC, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. Two dopamine genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Mol Psychiatry* 2001; 6(4): 429–433.
- [360] Rowe DC, Van den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, Gilson M, Terris ST, Mohr JH, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4(6): 580–6.
- [361] Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(3): 162–170.
- [362] Rzewuska M. Ograniczenia stosowania leków psychotropowych w okresie ciąży i karmienia piersią. W: *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 11–36.
- [363] Sadeh M, Ariel R, Inbar D. Rey-Osterrieth and Taylor complex figures: Equivalent measures of visual organization and visual memory in ADHD and normal children. *Child Neuropsychol* 1996; 2: 63–71.
- [364] Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998; 94(1): 61–71.
- [365] Sagvolden T, Wultz B, Moser EI, Moser MB, Mørkrid L. Results from a comparative neuropsychological research program indicate altered reinforcement mechanisms in children with ADD. W: Sagvolden T, Archer T. Hillsdale NJ. (red.). *Attention deficit disorder: Clinical and basic research*. Lawrence Erlbaum Associates 1989; 261–286.
- [366] Saiki R, Scharf S, Faloona F, Mullis K, Horn G, Erlich H. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985; 230: 1350–54.
- [367] Sáiz PA, García-Portilla MP, Arango C, Morales B, Arias B, Corcoran P, Fernández JM, Alvarez V, Coto E, Bascarán MT, Bousoño M, Fañanas L, Bobes J. Genetic polymorphisms in the dopamine-2 receptor (DRD2), dopamine-3 receptor (DRD3), and dopamine transporter

- (SLC6A3) genes in schizophrenia: Data from an association study. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; (34): 26–31.
- [368] Sánchez-Mora C, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Bosch R, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Jacob CP, Lesch KP, Fasmer OB, Knappskog PM, Kooij JJ, Kan C, Buitelaar JK, Mick E, Asherson P, Faraone SV, Franke B, Johansson S, Haavik J, Reif A, Bayés M, Cormand B. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val66Met in adult ADHD in four European populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B(2): 512–23.
- [369] Savitz JB, Jansen P. The Stroop color-word interference test as an indicator of ADHD in poor readers. *J Genet Psychol* 2003; 164(3): 319–33.
- [370] Schachar RJ, Tannock R, Logan G. Inhibitory control, impulsiveness, and attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 1993; 13: 721–740.
- [371] Schimmelmann BG, Friedel S, DempXe A, Warnke A, Lesch KP, Walitza S, Renner TJ, Romanos M, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Schafer H, Seitz C, Palmason H, Freitag C, Meyer J, Konrad K, Hinney A, Hebebrand J. No evidence for preferential transmission of common valine allele of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) in ADHD. *J Neural Transm* 2007; 114: 523–526.
- [372] Schmitz M, Cadore L, Paczko M, Kipper L, Chaves M, Rohde LA, Moura C, Knijnik M. Neuropsychological performance in DSM-IV ADHD subtypes: an exploratory study with untreated adolescents. *Can J Psychiatry* 2002; 47(9): 863–9.
- [373] Schneeweis B. Noworodek. W: Pschyrembel W, Dudenhausen JW. *Położnictwo praktyczne i operacje położnicze*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997, 654–705.
- [374] Schultz MR, Rabi K, Faraone SV, Kremen W, Lyons MJ. Efficacy of retrospective recall of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: a twin study. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9: 220–232.
- [375] Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6(2): 235–238.
- [376] Segman RH, Meltzer A, Gross-Tsur V, Kosov A, Frisch A, Inbar E, Darvasi A, Levy S, Goltser T, Weizman A, Galili-Weisstub E. Preferential transmission of interleukin-1 receptor antagonist alleles in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2002; 7(1): 72–4.
- [377] Seidman LJ, Biederman J, Faraone SV, Weber W, Ouellette C. Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65(1): 150–60.
- [378] Seidman LJ, Biederman J, Weber W, Hatch M, Faraone SV. Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44(4): 260–8.
- [379] Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(11): 1263–72.
- [380] Semrud-Clikeman M, Filipek PA, Biederman J, Steingard R, Kennedy D, Renshaw P, Bekken K. Attention deficit hyperactivity disorder: Magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 875–881.
- [381] Sergeant J, van der Meere JP. Toward an empirical child psychopathology. W: Routh DK. (red.). *Disruptive behavior disorders in children*. New York: Plenum 1994; 59–86.
- [382] Sergeant J. From DSM-III attentional deficit disorder to functional defects. W: Bloomingdale L, Sergeant J. (red.). *Attention deficit disorder: Criteria, cognition, and intervention*. New York: Pergamon 1988; 183–198.
- [383] Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27 (7): 583–592.

- [384] Sergeant JA, Oosterlaan J, van der Meere J. Information processing and energetic factors in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. W: Quay HC, Hogan AE (red.). Handbook of disruptive behavior disorders. New York: Plenum Publishers 1999; 75–104.
- [385] Shaywitz SE, Shaywitz BA, Cohen DJ, Young JG. Monoaminergic mechanisms in hyperactivity. W: Rutter M. (red.). Developmental neuropsychiatry. New York: Guilford Press 1983; 330–347.
- [386] Sherman DK, Iacono WG, McGue MK. Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(6): 745–53.
- [387] Shin MS, Kim YH, Cho SC, Kim BN. Neuropsychologic characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning disorder, and tic disorder on the Rey-Osterreith Complex Figure. *J Child Neurol* 2003; 18: 835–844.
- [388] Silberg J, Rutter M, Meyer J, Maes H, Hewitt J, Simonoff E, Pickles A, Loeber R. Genetic and environmental influences on the covariation between hyperactivity and conduct disturbance in juvenile twins. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 803–816.
- [389] Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 204–211.
- [390] Slaats-Willems D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(10): 1242–1248.
- [391] Smalley SL, Collins F. Brief report: genetic, prenatal and immunologic factors. *J Autism Dev Disord* 1996; 20: 195–198.
- [392] Smidt J, Heiser P, Dempfle A, Konrad K, Hemminger U, Kathofer A, Halbach A, Strub J, Grabarkiewicz J, Kiehl H, Linder M, Knolker U, Warnke A, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. Formal genetic findings in attention-deficit = hyperactivity-disorder. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71: 366–377.
- [393] Smith BH, Molina BSG, Pelham WE. The Clinically Meaningful Link Between Alcohol Use and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Alcohol Research Health* 2002; 26(2): 122–129.
- [394] Smith KM, Daly M, Fischer M, Yiannoutsos CT, Bauer L, Barkley R, Navia BA. Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet Part B* 2003; 119B: 77–85.
- [395] Söderqvist S, McNab F, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Humphreys K, Kere J, Klingberg T. The SNAP25 Gene Is Linked to Working Memory Capacity and Maturation of the Posterior Cingulate Cortex During Childhood. *Biol Psychiatry* 2010 [w druku].
- [396] Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, Vail L, Newcorn JH. Neurocognitive Functioning in AD/HD, Predominantly Inattentive and Combined Subtypes. *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35(5): 729–744.
- [397] Sonuga-Barke EJ, Sergeant J. The neuroscience of ADHD: multidisciplinary perspectives on a complex developmental disorder. *Dev Sci* 2005; 8(2): 103–104.
- [398] Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD – a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Research* 2002; 130: 29–36.
- [399] Sparkes RS, Lan N, Klisak I, Mohandas T, Diep A, Kojis T, Heinzmann C, Shih JC. Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14-q21 and mouse chromosome 14. *Genomics* 1991; 9: 461–465.
- [400] Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone SV. Is attention-deficit hyperactivity disorder in adults a valid disorder? *Harv Rev Psychiatry* 1994; 1 (6): 326–335.
- [401] Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S. Adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry* 1998; 58: 59–68.

- [402] Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis, Lifespan, Comorbidities, and Neurobiology. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(6): 631–642.
- [403] Spencer TJ. ADHD and comorbidity in childhood. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl 8): 27–31.
- [404] Spitzer RL, Davies M, Barkley RA. The DSM-III-R field trial for the disruptive behavior disorders. *J Am Acad Child and Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 690–697.
- [405] Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(11): 1432–1437.
- [406] St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(9): 1124–1131.
- [407] Stewart MA. Hyperactive children. *Scientific American* 1970; 222: 94–98.
- [408] Still G. The Goulstonian lectures on some abnormal psychological conditions in children, Lecture I. *Lancet* 1902; 1: 1008–1012.
- [409] Still G. The Goulstonian lectures on some abnormal psychological conditions in children, Lecture II. *Lancet* 1902; 1: 1077–1082.
- [410] Still G. The Goulstonian lectures on some abnormal psychological conditions in children, Lecture III. *Lancet* 1902; 1: 1163–1168.
- [411] Strecker E, Ebaugh F. Neuropsychiatric sequelae of cerebral trauma in children. *Arch Neurol Psychiatry* 1924; 12: 443–453.
- [412] Strupczewska B. Test Figury Złożonej Rey-Osterrieth’a (TFZ). Centralny Ośrodek Metodyczny Poradnictwa Wychowawczo-Zawodowego MEN, Warszawa 1990.
- [413] Swanson J, Oosterlaan J, Murias M, Swanson J, Schuck S, Flodman P, Spence MA, Wasdell M, Ding Y, Chi HC, Smith M, Mann M, Carlson C, Kennedy JL, Sergeant JA, Leung P, Zhang YP, Sadeh A, Chen C, Whalen CK, Babb KA, Moyzis R, Posner MI. Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 4754–9.
- [414] Taerk E, Grizenko N, Ben Amor L, Lageix P, Mbekou V, Deguzman R, Torkaman-Zehi A, Ter Stepanian M, Baron C, Joober R. Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism does not modulate executive function in children with ADHD. *BMC Med Genet* 2004; 5: 30.
- [415] Tautz D. Notes on the definition and nomenclature of tandemly repetitive DNA sequences. *EXS* 1993; 67: 21–28.
- [416] Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med* 2000; 6(4): 470–3.
- [417] Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, Harold G, Hay D. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003; 160(11): 1985–1989.
- [418] Thapar A, Hervas A, McGuffin P. Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects: Twin study evidence. *Behav Genet* 1995; 25: 537–544.
- [419] Thapar A, Langley K, Asherson P, Gill M. Gene-environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 1–3.
- [420] Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, Rutter M, Harold G. Prenatal Smoking Might Not Cause Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence from a Novel Design. *Biol Psychiatry* 2009; 66(8): 722–727.

- [421] Todd RD, Lobos EA, Sun LW, Neuman RJ. Mutational analysis of the nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene in attention deficit/hyperactivity disorder: evidence for association of an intronic polymorphism with attention problems. *Mol Psychiatry* 2003; 8(1): 103–8.
- [422] Todd RD, Lobos EA. Mutation screening of the dopamine D2 receptor gene in attention-deficit hyperactivity disorder subtypes: preliminary report of a research strategy. *Am J Med Genet* 2002; 114(1): 34–41.
- [423] Tsai SJ. Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: a speculative hypothesis. *Med Hypotheses* 2003; 60(6): 849–851.
- [424] Turic D, Langley K, Mills S, Stephens M, Lawson D, Govan C, Williams N, Van Den Bree M, Craddock N, Kent L, Owen M, O'Donovan M, Thapar A. Follow-up of genetic linkage findings on chromosome 16p13: evidence of association of N-methyl-D aspartate glutamate receptor 2A gene polymorphism with ADHD. *Mol Psychiatry* 2004; 9(2): 169–73.
- [425] Usher M, Cohen J, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science* 1999; 283: 549–554.
- [426] Valdimarsdóttir M, Hrafnisdóttir AH, Magnusson P, Gudmundsson OO. The frequency of some factors in pregnancy and delivery for Icelandic children with ADHD [in Icelandic]. *Laeknabladid* 2006; 92(9): 609–614.
- [427] van der Meer J, Sergeant J. Focused Attention in Pervasively Hyperactive Children. *J Abnorm Child Psychology* 1988; 16(6): 627–639.
- [428] van der Meer J, Sergeant J. Controlled Processing and Vigilance in Hyperactivity: Time Will Tell. *J Abnorm Child Psychol* 1988; 16(6): 641–655.
- [429] van Mourik R, Oosterlaan J, Sergeant JA. The Stroop revisited: a meta-analysis of interference control in AD/HD. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46(2): 150–65.
- [430] Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, GriYn CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR. Human dopamine transporter gene (*DAT1*) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 1992; 14: 1104–1106.
- [431] Vandenbergh DJ, Rodriguez LA, Miller IT, Uhl GR, Lachman HM. High-activity catechol-o-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *Am J Med Genet* 1997; 74: 439–442.
- [432] Vandenbergh DJ, Thompson MD, Cook EH, Bendahhou E, Nguyen T, Krasowski MD, Zarabian D, Comings D, Sellers EM, Tyndale RF, George SR, O'Dowd BF, Uhl GR. Human dopamine transporter gene: coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations. *Mol Psychiatry* 2000; 5(3): 283–92.
- [433] Volk HE, Neuman RJ, Todd RD. A systematic evaluation of ADHD and comorbid psychopathology in a population-based twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 768–775.
- [434] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Wong C, Vaska P, Zhu W, Swanson JM. Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7): 1173–80.
- [435] Waldman ID. Statistical approaches to complex phenotypes: evaluating neuropsychological endophenotypes for attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1347–56.
- [436] Waldren DA. Two cases of ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(11): 1273–1274.
- [437] Wallach EE. Płodność po 35 roku życia: aktualny stan wiedzy. *Ginekologia po dyplomie* 2000, 2(6), 10–18.

- [438] Warren JT, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet* 1993; 2(3): 338.
- [439] Watanabe K, Ogino T, Nakano K, Hattori J, Kado Y, Sanada S, Ohtsuka Y. The Rey-Osterrieth Complex Figure as a measure of executive function in childhood. *Brain and Development*. 2005; 27: 564–569.
- [440] Weiss RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S. Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr* 1993; 123(4): 539–545.
- [441] Wender P. Minimal brain dysfunction in children. New York: Wiley, 1971.
- [442] Wender PH. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults. New York: Oxford University Press 1995.
- [443] Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(11): 1557–62.
- [444] Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med* 2002; 53: 113–131.
- [445] Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R, Stefansson H, Stefansson K, Magnusson P, Gudmundsson OO, Gustafsson O, Holmans P, Owen MJ, O'Donovan M, Thapar A. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010; 376: 1401–1408.
- [446] Willoughby MT, Curran PJ, Costello EJ, Angold A. Implications of early versus late onset of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1512–1519.
- [447] Wilson MC. Coloboma mouse mutant as an animal model of hyperkinesia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24(1): 51–57.
- [448] Wodka EL, Mostofsky SH, Prahme C, Larson JCG, Loftis C, Denckla MB, Mahone EM. Process examination of executive function in ADHD: sex and subtype effects. *Clin Neuropsychol* 2008 ; 22(5): 826–841.
- [449] Wohl M, Boni C, Asch M, Cortese S, Orejarena S, Mouren MC, Gorwood P, Purper-Ouakil D. Lack of association of the dopamine transporter gene in a French ADHD sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B:1509-10.
- [450] Wolańczyk T, Kołakowski A, Liwska M. Polska wersja Kwestionariusza Connersa dla rodziców i nauczycieli – An Abbreviated Parent-Teacher Questionnaire (IOWA-Conners; IOWA). Badanie wśród rodziców – doniesienie wstępne. W: Namysłowska I. (red). Zaburzenia Psychiczne Dzieci i Młodzieży. Wybrane zagadnienia. Biblioteka Psychiatrii Polskiej 2000; 47–54.
- [451] Wolańczyk T, Kołakowski A, Skotnicka M. Nadpobudliwość psychoruchowa u dzieci. Wydawnictwo BiFolium 1999; 23–32.
- [452] Wolańczyk T, Komender J. Zaburzenie hiperkinetyczne. W: Namysłowska I (red.). Psychiatria dzieci i młodzieży. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 197–213.
- [453] Wołczyński S.: komentarz do Wallach EE.: Płodność po 35 roku życia: aktualny stan wiedzy. *Ginekologia po dyplomie* 2000, 2(6), 18–20.
- [454] Wolraich M, Hannah J, Pinnock T, Baumgaetel A, Brown J. Comparison of diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 319–324.
- [455] Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children: A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274, 1617–1621.
- [456] Xu C, Schachar R, Tannock R, Roberts W, Malone M, Kennedy JL, Barr CL. Linkage study of the alpha2A adrenergic receptor in attention-deficit hyperactivity disorder families. *Am J Med Genet* 2001; 105(2): 159–62.

- [457] Yang B, Chan RCK, Jing J, Li T, Sham P, Chen RYL. A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet Part B* 2007; 144B: 541–550.
- [458] Yang JW, Jang WS, Hong SD, Ji YI, Kim DH, Park J, Kim SW, Joung YS. A case-control association study of the polymorphism at the promoter region of the *DRD4* gene in Korean boys with attention deficit-hyperactivity disorder: evidence of association with the -521 C/T SNP. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 243–248.
- [459] Zametkin A, Rapoport JL. The pathophysiology of attention deficit disorder with hyperactivity: A review. W: Lahey B, Kazdin A. (red.). *Advances in clinical child psychology*. New York: Plenum Press 1986; (9): 177–216.
- [460] Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N Engl J Med* 1990; 323: 1361–1366.
- [461] Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schafer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008b; 147B: 1392–1398.
- [462] Zoroglu SS, Erdal ME, Erdal N, Ozen S, Alasehirli B, Sivasli E. No evidence for an association between the T102C and 1438 G/A polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene in attention deficit/hyperactivity disorder in a Turkish population. *Neuropsychobiology* 2003; 47(1): 17–20.

12. ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1.

INFORMACJA DLA BADANEGO

Badanie niniejsze jest fragmentem szeroko zakrojonych badań nad biologicznymi przyczynami zaburzeń psychicznych. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że istnieje prawdopodobnie tło genetyczne niektórych chorób somatycznych i psychicznych. Na obecnym etapie badań w dziedzinie psychiatrii brak jest jednoznacznych danych wskazujących, które geny związane są z występowaniem zaburzeń chorobowych.

Celem niniejszych badań jest ocena laboratoryjna tzw. „genów kandydujących” – związanych z zaburzeniami psychicznymi.

Badanie polega na pobraniu 20 ml krwi oraz na badaniu klinicznym. Probówka z Pana/i krwią oddawana jest do laboratorium z Pana/i inicjałami oraz datą urodzenia. Taki sposób badań zapewnia pełną anonimowość.

Państwa dziecko nie odniesie bezpośrednich korzyści z uczestnictwa w niniejszym badaniu. Możliwe jest, że badanie to pomoże w skuteczniejszym doborze leków osobom, które będą chore na podobną chorobę.

PYTANIA:

Jeżeli masz pytania związane z badaniem i swoim w nim uczestnictwem, skontaktuj się z lekarzem prowadzącym.

FORMULARZ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU

Tytuł badania: Badania asocjacyjne genów kandydujących w zespole nadpobudliwości psychoruchowej i deficytu uwagi (ADHD – *attention-deficit hyperactivity disorder*) z wybranymi funkcjami poznawczymi.

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badań oraz wyjaśnieniem wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę (pozwalam mojemu dziecku) na udział w tym badaniu.

Dobrowolnie i świadomie zgadzam się na przechowywanie próbek DNA. Umożliwi to przeprowadzenie dodatkowych testów w przyszłości, gdy będzie dostępna szersza wiedza, dotycząca genów związanych z ADHD.

Wskazówki dla wyrażenia zgody i współzgody:

Zgoda: zgodę wyrażają prawni opiekunowie.

Współzgoda: współzgodę wyraża uczestnik badania

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:

PODPISY ZGODY:

Nazwisko i imię opiekunów prawnych:

Data:

Podpisy:

PODPISY WSPÓLZGODY:

Objaśniono mi to badanie i zgadzam się w nim uczestniczyć.

Nazwisko i imię pacjenta:

Data:

Podpis:

Potwierdzam, że objaśniłem badanie pacjentowi w sposób dla niej/niego zrozumiały i pacjent zgodził się uczestniczyć w badaniu.

Nazwisko i imię lekarza:

Data:

Podpis:

Skrócona informacja dotycząca osoby włączanej do grupy kontrolnej

Osoba z grupy kontrolnej

Choroby przebyte (w tym psychiczne, zaburzenia rozwoju i umiejętności szkolnych, uzależnienia)

Stosowane leki

Matka

Choroby psychiczne

Stosowane używki

W rodzinie – choroby psychiczne, uzależnienia, samobójstwa

Ojciec

Choroby psychiczne

Stosowane używki

W rodzinie – choroby psychiczne, uzależnienia, samobójstwa

Rodzeństwo

Choroby przebyte (w tym psychiczne, zaburzenia rozwoju i umiejętności szkolnych, uzależnienia).

Załącznik 2.

USTRUKTURYZOWANY WYWIAD

Imię i nazwisko dziecka:

Data urodzenia:

Data badania:

POWÓD ZGŁOSZENIA SIĘ DZIECKA DO PORADNI, WSTĘPNE INFORMACJE:

WYWIAD USTRUKTURYZOWANY:

Rozwój fizyczny dziecka				
waga		wzrost		
	kg	centyl	cm	centyl

1. Ciąża

① prawidłowa	powikłana (opisz)
--------------	----------------------------

2. Termin porodu

① o czasie	② przedwczesny	③ opóźniony
------------	----------------	-------------

3. Poród

① fizjologiczny	② cięcie cesarskie	③ kleszcze, vaccum.
-----------------	--------------------	---------------------

4. Punkty Apgar _____

5. Waga dziecka przy urodzeniu (w gramach)

① pon. 2500	② 2501 – 3999	③ pow. 4000
-------------	---------------	-------------

6. Sen dziecka jako niemowlęcia

① prawidłowy	② nieprawidłowy
--------------	-----------------

7. Łaknienie (w okresie niemowlęcym)

① prawidłowe	② nieprawidłowe
--------------	-----------------

8. Rozwój motoryki

① prawidłowy	② nieprawidłowy
--------------	-----------------

9. Rozwój mowy

① prawidłowy	nieprawidłowy (Opisz):
--------------	---------------------------------

10. Choroby okresu niemowlęcego (Opisz)

① dziecko raczej zdrowe
② częste, nawracające infekcje leczone ambulatoryjnie
③ poważne infekcje wymagające pobytu w szpitalu
④ inne choroby wymagające pobytu w szpitalu
⑤ choroby serca

11. W okresie wczesnodziecięcym i przedszkolnym (Opisz)

① dziecko raczej zdrowe
② częste, nawracające infekcje leczone ambulatoryjnie
③ poważne infekcje wymagające pobytu w szpitalu
④ inne choroby wymagające pobytu w szpitalu
⑤ choroby serca

12. W okresie szkolnym (Opisz)

① dziecko raczej zdrowe
② częste, nawracające infekcje leczone ambulatoryjnie
③ poważne infekcje wymagające pobytu w szpitalu
④ inne choroby wymagające pobytu w szpitalu
⑤ choroby serca

13. Drgawki gorączkowe:

① nie było
② drgawki gorączkowe proste, do 3 w życiu
③ powyżej 3 epizodów drgawek gorączkowych lub drgawki gorączkowe. Złożone

14. Urazy głowy

① nie było
② pojedynczy bez objawów wstrząśnienia mózgu
③ liczne bez objawów wstrząśnienia mózgu
④ z objawami wstrząśnienia mózgu lub poważniejsze

15. Złobek, przedszkole

① wychowywane w domu	② chodziło do żłobka	③ chodziło do przedszkola	④ chodziło do żłobka i przedszkola
----------------------	----------------------	---------------------------	------------------------------------

16 a. Nauka w szkole

① dobrze	② średnio	③ ma kłopoty, lecz nie powtarzał klasy	④ poważne kłopoty z nauką, powtarzanie klas
----------	-----------	--	---

16 b. Dziecko przynosi ze szkoły najczęściej (pytanie dla dzieci od 4 klasy szkoły podstawowej):

① 6-5	② 5-4	③ 5-3	④ 4-3	⑤ 4-2	⑥ 3-2	⑦ 3-1	⑧ 2-1
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

16 c. Czy dziecko przynosi uwagi ze szkoły lub są bardzo wyraźne skargi nauczycieli:

① wcale	② bardzo rzadko	③ 1 raz w m-cu	④ 2 razy w m-cu	⑤ 1 raz w tygodniu	⑥ prawie codziennie
---------	-----------------	----------------	-----------------	--------------------	---------------------

17. Czy dziecko leczycyło się kiedykolwiek u psychiatry dziecięcego lub neurologa:

① nie
u psychiatry dziecięcego (opisz)
u neurologa (opisz)

18. Specyficzne trudności szkolne

① nie występują
② zaburzenie rozwoju umiejętności arytmetycznych (dyskalkulia)
③ zaburzenie rozwoju umiejętności pisania (dysgrafia)
④ zaburzenie rozwoju umiejętności czytania (dysleksja)
⑤ zaburzenia mieszane (Opisz:)

19. Zaburzenia rozwoju mowy

① nie występują
② zaburzenie rozwoju artykulacji
③ jąkanie
④ zaburzenie rozwoju ekspresji mowy
⑤ zaburzenie rozwoju rozumienia mowy

20. Tiki ruchowe lub głosowe

① nie występowały	② występowały w przeszłości	③ występują obecnie	④ tiki przewlekłe	⑤ zespół Gilles de la Tourette
-------------------	-----------------------------	---------------------	-------------------	--------------------------------

21. Nawyki czystości

① o czasie	② opóźnione (opisz):
------------	-------------------------------

21. Moczzenie mimowolne

① nie występowało	② występowało w przeszłości	③ występuje obecnie
-------------------	-----------------------------	---------------------

22. Mimowolne zanieczyszczanie się kałem

① nie występowało	② występowało w przeszłości	③ występuje obecnie
-------------------	-----------------------------	---------------------

23. Inne zaburzenia – OCD, lęk separacyjny, odmowa chodzenia do szkoły, zaburzenia depresyjne, mania (opisz):

--

24. Narkotyki

--

25. Alkohol

--

26. Papierosy

--

27. Konflikty dziecka z prawem, kolegami, kuratorem, usunięcie ze szkoły

--

B. Wywiad rodzinny

1. Miejsce zamieszkania

① wieś	② małe miasto (do 100 tys. mieszkańców)	③ duże miasto
--------	---	---------------

2. Skład rodziny

① pełna	② niepełna	③ rozbita
④ zrekonstruowana	⑤ rodzina zastępcza	⑥ placówka opiekuńcza

3. Rodzeństwo (opisz)

3a. ADHD u rodzeństwa: _____

4. Inne osoby poza rodzicami i dziećmi mieszkające razem (opisz):

5a. Warunki materialne

① bardzo złe	② złe	③ średnie	④ dobre	⑤ bardzo dobre
--------------	-------	-----------	---------	----------------

6. Warunki mieszkaniowe - _____ (m² na osobę)

W jaki sposób rodzina jest rozlokowana?	
Kuchnia	
I pokój	
II pokój	
III pokój	
IV pokój	

B2. Wywiad dotyczący matki

7. Wiek _____

8. Wykształcenie

① podstawowe	② zasadnicze	③ średnie	④ wyższe
--------------	--------------	-----------	----------

9. Praca

① pracuje
② nie pracuje - renta, urlop wychowawczy, opieka nad dziećmi
③ bezrobotna

10. Stan zdrowia

① zdrowa	② przewlekła choroba somatyczna	③ choroba psychiczna (leczenie psychiatryczne)
----------	---------------------------------	--

11. Leczenie psychiatryczne wśród członków najbliższej rodziny

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

12. a ADHD u matki

① nie	② tak
-------	-------

12b. ADHD w rodzinie matki: _____

13a. Karalność

① nie karana	② karana
--------------	----------

13b. Karalność wśród najbliższej rodziny (rodzice, rodzeństwo)

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

13c. Narkotyki:

① nigdy	② kiedyś próbowałem	③ byłem uzależniony	④ sporadycznie	⑤ jestem uzależniony
---------	---------------------	---------------------	----------------	----------------------

OPISZ:

14. Alkohol

Ilość alkoholu wypita w ostatnim tygodniu:			
① nigdy	② okazynie	③ nadużywa	④ uzależnienie

15. Nadużywanie alkoholu w najbliższej rodzinie :

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

16. Palenie papierosów

① nie	② w przeszłości	③ obecnie
-------	-----------------	-----------

17. Palenie papierosów w rodzinie

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

18. Leki uspokajające

① nigdy	② sporadycznie	③ często
---------	----------------	----------

19. Próby samobójcze u matki

① nie	② jedna	③ więcej niż jedna
-------	---------	--------------------

OPISZ:

19. Próby samobójcze i samobójstwa w rodzinie

① nie	② jedna	③ więcej niż jedna
-------	---------	--------------------

B2. Wywiad dotyczący ojca

7. Wiek _____

8. Wychowanie

① podstawowe	② zasadnicze	③ średnie	④ wyższe
--------------	--------------	-----------	----------

9. Praca

① pracuje

② nie pracuje - renta, urlop wychowawczy, opieka nad dziećmi
--

③ bezrobotny

10. Stan zdrowia

① zdrowy	② przewlekła choroba somatyczna	③ choroba psychiczna (leczenie psychiatryczne)
----------	---------------------------------	--

11. Leczenie psychiatryczne wśród członków najbliższej rodziny

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

12.a ADHD u ojca

① nie	② tak
-------	-------

12b. ADHD w rodzinie ojca: _____

13a. Karalność

① nie karany	② karany
--------------	----------

13b. Karalność wśród najbliższej rodziny (rodzice, rodzeństwo)

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

13c. Narkotyki:

① nigdy	② kiedyś próbowałem	③ byłem uzależniony	④ sporadycznie	⑤ jestem uzależniony
---------	---------------------	---------------------	----------------	----------------------

OPISZ:

14. Alkohol

Ilość alkoholu wypita w ostatnim tygodniu:			
---	--	--	--

① nigdy	② okazynie	③ nadużywa	④ uzależnienie
---------	------------	------------	----------------

15. Nadużywanie alkoholu w najbliższej rodzinie :

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

16. Palenie papierosów

① nie	② w przeszłości	③ obecnie
-------	-----------------	-----------

17. Palenie papierosów w rodzinie

① nie	② jedna osoba	③ więcej niż jedna osoba
-------	---------------	--------------------------

18. Leki uspokajające

① nigdy	② sporadycznie	③ często
---------	----------------	----------

19. Próby samobójcze u ojca

① nie	② jedna	③ więcej niż jedna
-------	---------	--------------------

OPISZ:

19. Próby samobójcze i samobójstwa w rodzinie

① nie	② jedna	③ więcej niż jedna
-------	---------	--------------------

Dodatkowe istotne informacje:

USTRUKTURYZOWANY WYWIAD W KIERUNKU ADHD.

1. Dziecko często nie jest w stanie utrzymać ciągłej i bliższej uwagi na szczegółach, lub popełnia błędy z nieuwagi w szkole, pracy lub innej działalności.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
2. Dziecku często nie udaje się utrzymać trwałej uwagi na zadaniach lub grach/zabawach.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
3. Często wydaje się, że dziecko nie słyszy tego co się do niego / niej mówi.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
4. Dziecko często nie jest w stanie wykonać następujących po sobie instrukcji, lub skończyć pracy szkolnej, zadanej pracy lub obowiązków w miejscu pracy (ale nie z powodu przeciwstawiania się (opozycyjnego zachowania) lub niezrozumienia instrukcji).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
5. Dziecko często ma trudności z zorganizowaniem sobie pracy lub innych zajęć.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
6. Dziecko nie lubi, ociąga się lub unika zajęć wymagających dłuższego wysiłku umysłowego – jak nauka szkolna lub odrabianie zajęć domowych.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
7. Dziecko często gubi rzeczy niezbędne do pracy lub innych zajęć np.: zabawki, przybory szkolne, ołówki, książki, narzędzia.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
8. Dziecko łatwo rozprasza się pod wpływem zewnętrznych bodźców.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
9. Dziecko często jest zapominalskie w trakcie codziennych zajęć.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

Liczba pozytywnych odpowiedzi: _____

1. Dziecko ma często nerwowe ruchy rąk lub stóp, bądź nie jest w stanie usiedzieć w miejscu, często macha rękami lub nogami lub wierci się na krześle.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
2. Dziecko wstaje z miejsca w czasie lekcji lub w innych sytuacjach wymagających spokojnego siedzenia.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
3. Dziecko często biega w koło lub wchodzi na meble w sytuacjach, w których jest to nieaprobowane (u nastolatków lub dorosłych może być obecne tylko uczucie niepokoj).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
4. Dziecko często jest nadmiernie hałaśliwe w zabawie i ma trudności ze spokojnym bawieniem się.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
5. Dziecko często jest w ruchu; „biega jak nakręcone”. Zachowanie dziecka cechuje nadmierna aktywność ruchowa na którą nie wpływa, ani sytuacja, ani potrzeba.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

Liczba pozytywnych odpowiedzi: _____

6. Dziecko często wrywa się z odpowiedzią, zanim pytanie zostanie zadane do końca.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
7. Dziecku często nie udaje się stać w szeregu lub poczekać na swoją kolej w grze lub sytuacji grupowej.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
8. Dziecko często przerywa lub przeszkadza innym (np. wtrąca się do rozmowy lub zabawy innych osób).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
9. Dziecko często jest nadmiernie gadatliwe.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

Liczba pozytywnych odpowiedzi: ____

B. Niektóre upośledzające funkcjonowanie dziecka objawy zaburzeń koncentracji uwagi lub nadpobudliwości psychoruchowej (nadruchliwości, impulsywności) ujawniły się przed 7 rokiem życia dziecka.

- tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)**
- C. Upośledzenie funkcjonowania dziecka spowodowane tymi objawami występuje w dwóch lub więcej sytuacjach (np. w szkole i w domu).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
- D. Stwierdza się klinicznie istotne upośledzenie funkcjonowania społecznego, zawodowego lub szkolnego (w zakresie edukacji).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
- E. Objawy u dziecka nie występują w przebiegu przetrwałych zaburzeń rozwojowych, schizofrenii lub innych psychoz i nie można ich trafniej uznać za objawy innego zaburzenia psychicznego (np. zaburzeń nastroju, lękowych, dysocjacyjnych lub nieprawidłowej osobowości).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

Rozpoznanie wg ICD – 10:	
Rozpoznanie wg DSM - IV:	

SUMA: ADHD Rating Scale – IV – Parent Version	
SUMA CONNERS 10 (wstępny)	
SUMA CONNERS 28 (wstępny)	

USTRUKTURYZOWANY WYWIAD W KIERUNKU ZABURZEŃ ZACHOWANIA

1. Miewa częste lub nadmiernie nasilone wybuchy złości w stosunku do swojego poziomu rozwoju.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
2. Często spiera się / kłóci z dorosłymi.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
3. Często czynnie sprzeciwia się dorosłym lub lekceważy normy.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
4. Często w sposób widoczny, umyślnie robi rzeczy, które sprawiają przykrość innym ludziom.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
5. Często obwinia innych za swoje błędy lub złe zachowanie.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
6. Często jest przewrażliwione lub łatwo je urazić.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
7. Często się złości lub obraża.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
8. Bywa często złośliwe lub mściwe.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

Ilość pozytywnych odpowiedzi _____

Agresja wobec ludzi i zwierząt

- a) Często znęca się nad innymi (np. umyślnie zadaje ból, włącza się w to także przewlekłe zastraszanie, zadawanie cierpienia lub molestowanie).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
Ⓞ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**
- b) Często rozpoczyna bójki (nie licząc bójek z rodzeństwem).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
Ⓞ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**
- c) Choć raz użył broni, która mogła wyrządzić komuś poważną krzywdę (np. kija, cegły, stłuczonej butelki, noża, broni palnej).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
Ⓞ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**
- d) Choć raz okazał fizyczne okrucieństwo wobec innych osób (np. związał, pokaleczył lub podpalił ofiarę).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
Ⓞ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**
- e) Był okrutny fizycznie wobec zwierząt.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
Ⓞ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**
- f) Choć raz popełnił przestępstwa wymagające konfrontacji z ofiarą (wyrwanie portfela, wymuszenie, rozbój).
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)
Ⓞ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**
- g) Choć raz zmusił inną osobę do aktywności seksualnej.
tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

Niszczenie własności

h) Choć raz umyślnie wzniecił pożar z ryzykiem lub zamiarem spowodowania poważnego zniszczenia.

tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

i) Choć raz umyślnie zniszczył własność innych (inaczej niż przez podpalenie).

tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

Podstępne usposobienie lub kradzież

j) Choć raz włamał się do czyjegoś mieszkania, domu lub samochodu.

tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

k) Często kłamie lub łamie obietnice, aby uzyskać korzyść lub uniknąć zobowiązań.

tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

l) Kradnie przedmioty o znacznej wartości bez konfrontacji z ofiarą, zarówno w domu jak poza nim (np. kradzieże w sklepach, włamania, fałszerstwa).

tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

Poważne złamanie norm.

m) Często pozostaje w nocy poza domem, mimo zakazu rodziców. (Rozpoczął przed ukończeniem 13 roku życia).

tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

n) Uciekł z domu lub z domu rodziny zastępczej przynajmniej dwukrotnie, bądź raz dłużej niż na jedną noc (z wyjątkiem ucieczki w celu uniknięcia fizycznego lub seksualnego maltretowania).

tak (3) raczej tak (2) chyba nie (1) nie (0)

⑥ ①② **m-cy** Czy robi to stale: **TAK / NIE**

Liczba pozytywnych odpowiedzi:

(w czasie ostatnich 6 miesięcy: w czasie ostatnich 12 miesięcy)

A. Zaburzenie zachowania powoduje klinicznie znaczące upośledzenie w społecznym, edukacyjnym lub zawodowym funkcjonowaniu pacjenta.

tak nie

B. Czy pacjent powyżej osiemnastego roku życia spełnia kryteria osobowości antyspołecznej.

tak nie

C. Czy zaburzenie spełnia kryteria dla osobowości antyspołecznej, schizofrenii, epizodów manii lub depresji, przetrwałych zaburzeń rozwojowych, zespołu hiperkinetycznego

tak nie

D. Czy spełnione są kryteria zaburzeń emocjonalnych (lęk, depresja, natręctwa, hipochondria).

tak nie

Czy pacjent spełniał przynajmniej jedno kryterium przed ukończeniem 10 roku życia?	
nie ⇒	tak ⇒
<i>typ z początkiem</i>	<i>w typ z początkiem</i>
<i>wieku młodzieńczym</i>	<i>w dzieciństwie</i>

Ciężkość zaburzenia:

łagodne – liczba zaburzeń zachowania jest tylko dostateczna do rozpoznania (lub niewiele większa) i wyrządzają one tylko niewielką szkodę innym.

umiarkowane – liczba zaburzeń zachowania i ich wpływ na innych są pośrednie pomiędzy typem łagodnym a ciężkim.

ciężkie – liczba zaburzeń zachowania jest dużo większa niż potrzebna do rozpoznania **lub** wyrządzają one znaczącą szkodę innym.

Różnicowanie zaburzeń zachowania w ICD – 10:

Zaburzenia zachowania ograniczone do środowiska rodzinnego

- Są obecne przynajmniej 3 objawy, w tym przynajmniej 3 zawarte w punktach 9–23 (z których przynajmniej jeden jest obecny stale przez minimum 6 miesięcy)

- Zaburzenia zachowania ograniczają się do środowiska rodzinnego

Zaburzenia zachowania z nieprawidłowym procesem socjalizacji

- Są obecne przynajmniej 3 objawy, w tym przynajmniej 3 zawarte w punktach 9–23 (z których przynajmniej jeden jest obecny stale przez minimum 6 miesięcy)

- Pacjent ma złe relacje z grupą rówieśniczą, wyrażone przez izolację, odrzucenie lub brak popularności oraz poprzez brak długotrwałych, bliskich wzajemnych więzi.

Zaburzenia zachowania z prawidłowym procesem socjalizacji

- Są obecne przynajmniej 3 objawy, w tym przynajmniej 3 zawarte w punktach 9–23 (z których przynajmniej jeden jest obecny stale przez minimum 6 miesięcy)

- Zaburzenia zachowania muszą występować poza środowiskiem domowym lub rodzinnym

- Relacje z rówieśnikami w granicach normy

Opozycyjno-buntownicze zaburzenia zachowania

- Są obecne przynajmniej 4 objawy, w tym nie więcej niż 2 zawarte w punktach 9–23 (niedostosowane do poziomu dziecka)

- Przynajmniej 4 objawy muszą być obecne stale przez 6 miesięcy

Nieokreślone zaburzenia zachowania

- są spełnione podstawowe kryteria zaburzeń zachowania, ale nie spełniają całkowicie kryteriów zaburzeń dla jakiegokolwiek podtypu. (nie zalecana)

Rozpoznanie wg ICD – 10:	
Rozpoznanie wg DSM - IV:	

BADANIE FIZYKALNE DZIECKA:

Choroby współistniejące:	
---------------------------------	--

Waga	
Wzrost	
Ciężnienie	
Tętno	

Odchylenia w badaniu:	
------------------------------	--

EKG	Uwagi:
Częstość rytmu serca.	
Czy są cechy zaburzeń rytmu serca?	
Czy PR < 210 ms?	
Czy QT c > 450 ms?	
Czy są inne zauważalne nieprawidłowości?	

Czy są uwagi do badań dodatkowych:

--

Zgadzam się na leczenie mojego dziecka lekiem _____ i zostałem dokładnie poinformowany o korzyściach wynikających z jego stosowania oraz o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Wiem, że lek jest zarejestrowany / nie jest zarejestrowany w Polsce do leczenia dzieci.

data

podpis rodzica

WNIOSKI KOŃCOWE I ZALECENIA:

CZĘŚĆ II**WIZYTA KONTROLNA****A. Wywiad:**

B. Leczenie (lek, dawka, od kiedy itp.): _____

Badanie fizykalne dziecka:

Waga		Ciepłota	
Wzrost		Tętno	

Odchylenia w badaniu:	
------------------------------	--

EKG	Uwagi:
Częstość rytmu serca.	
Czy są cechy zaburzeń rytmu serca?	
Czy PR < 210 ms?	
Czy QT c > 450 ms?	
Czy są inne zauważalne nieprawidłowości?	

Czy są uwagi do badań dodatkowych:

Działania uboczne:

Inne leki:

Zgadzam się na leczenie mojego dziecka lekiem _____ i zostałem dokładnie poinformowany o korzyściach wynikających z jego stosowania oraz o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Wiem, że lek jest zarejestrowany / nie jest zarejestrowany w Polsce do leczenia dzieci.

_____ data

_____ podpis rodzica

Wnioski końcowe i zalecenia:

Załącznik 3.

WYWIAD CIĄŻOWY, OKOŁOPORODOWY I WCZESNY ROZWÓJ

Imię i nazwisko:

Data urodzenia:

Płeć dziecka

Mężczyzna:

Kobieta:

Osoba udzielająca wywiadu:

Wiarygodność informacji:

CIĄŻA

Jeżeli tak: zaznacz, który trymestr (1, 2, 3); Tak (T), Nie (N), Nie wiem (NW)

1. a W którym miesiącu ciąży matka dziecka zgłosiła się pierwszy raz do lekarza?

1. b Czy matka dziecka pracowała podczas ciąży?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) W którym okresie ciąży matka przestała pracować?

Czy wystąpiło to wcześniej niż było zaplanowane? Powód?

Gdzie pracowała matka dziecka?

2. Czy matka dziecka miała podczas ciąży któryś z wymienionych poniżej problemów zdrowotnych? *(określ, w którym trymestrze ciąży wystąpił problem, i w jaki sposób go leczono)*

a. Nudności i wymioty?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) Czy był to powód utraty masy ciała, odwodnienia lub gorączki?

			T:	N:	NW:
<i>(jeżeli tak)</i> Jaki był powód i jak były leczone?					

b. 1. Wysokie ciśnienie tętnicze krwi?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) W jaki sposób było leczone?

2. Czy pojawiały się obrzęki?

			T:	N:	NW:
<i>(jeżeli tak)</i> Jakie stosowano leczenie?					

3. Czy występowało białko w moczu?

			T:	N:	NW:
<i>(jeżeli tak)</i> Jakie stosowano leczenie?					

c. Zatrucie ciążyowe lub stan przedrzucawkowy?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) Jakie stosowano leczenie?

d. Czy lekarz powiedział, że jest zbyt dużo lub zbyt mało płynu owodniowego?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) Jaki był problem?

e. Padaczka lub napad padaczkowy?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

f. Inne problemy, m.in. jak cukrzyca, zaburzenia nerek, serca lub tarczycy, problemy emocjonalne, psychiatryczne, endokrynologiczne, autoimmunologiczne?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) Jakie to były problemy? W jaki sposób leczone? Czy przed ciążą występowały tego rodzaju dolegliwości?

g. Czy matka chorowała przed urodzeniem dziecka?

	T:	N:	NW:
--	----	----	-----

(jeżeli tak) Jakie to były zaburzenia i jak leczone?

h. Czy występował w czasie ciąży konflikt serologiczny?

	T:	N:	NW:
--	----	----	-----

(jeżeli tak) W jakim układzie; czy był leczony?

3. Czy w czasie ciąży występowało krwawienie lub płamienie?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) *(Zapisz wszystkie znane detale dotyczące powyższego problemu)*

W którym miesiącu ciąży wystąpiło krwawienie i jak długo trwało?

Jakiego rodzaju było płamienie lub czy to była świeża krew?

(jeżeli krew) Ile podpasek zostało zużytych w ciągu dnia?

W jaki sposób było leczone?

Czy były problemy związane z łożyskiem?

	T:	N:	NW:
--	----	----	-----

(jeżeli tak) Jakie to były problemy (np. łożysko przodujące lub przedwczesne oddzielenie łożyska) i jak leczone?

Czy lekarz martwił się, że krwawienie może spowodować poronienie lub wpływa na czynność serca płodu?

4. Czy w czasie ciąży matka była przeziębiona, chorowała na grype, różyczkę, ospę wietrzną, świnkę lub inne infekcje lub choroby?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(zapisz jakie choroby wystąpiły)

W którym miesiącu ciąży wystąpiła choroba i jaka?

Czy towarzyszyła jej gorączka?

Jakie leczenie zastosowano?

5. a Czy jakieś testy, badanie ultrasonograficzne lub zdjęcia rentgenowskie wykonane przed urodzeniem dziecka wskazywały na zaburzenia, takie jak słaby wzrost wewnątrzmaciczny, nieprawidłową czynność serca płodu lub problemy z typem krwi?

			T:	N:	NW:
Trymestr	1	2	3		

(jeżeli tak) Jakie testy wykonano i kiedy?

Co wykazały?

5. b Czy w czasie ciąży występowało:

przedwczesne pęknięcie błon płodowych	T:	N:	NW:
niewydolność cieśniowo-szyjkowa	T:	N:	NW:
nieprawidłowe położenie płodu	T:	N:	NW:
inne	T:	N:	NW:

(jeżeli tak) Jakie; w jaki sposób było leczone?

6. Czy lekarz uważał, że masa ciała matki była zbyt niska lub zbyt wysoka podczas ciąży?

Niedowaga	Nadwaga	Prawidłowa masa ciała
Trymestr 1	2	3

(jeżeli nieprawidłowa) Jak dużo była ona poniżej/powyżej normy?

Czy wynikało to z problemów zdrowotnych matki czy było spowodowane rodzajem diety?

Czy lekarz był zaniepokojony masą ciała matki dziecka?

7. Czy podczas ciąży matka dziecka była leczona w szpitalu?

Trymestr 1	2	3	T:	N:	NW:
------------	---	---	----	----	-----

(jeżeli tak) Jaki był powód przyjęcia?

W którym to było okresie ciąży? *(zaznacz, w którym trymestrze ciąży i jak długo trwała hospitalizacja)*

8. Czy podczas ciąży zdarzyły się jakieś upadki, inne wypadki fizyczne lub zranienia?

Trymestr 1	2	3	T:	N:	NW:
------------	---	---	----	----	-----

(jeżeli tak) Proszę opisać co się wydarzyło?

Czy z tego powodu konieczna była wizyta u lekarza lub hospitalizacja?

9. Czy w czasie ciąży był jakiś okres stresujący dla matki lub czy miała ona problemy emocjonalne?

Trymestr 1	2	3	T:	N:	NW:
------------	---	---	----	----	-----

(na przykład, stres spowodowany trudną sytuacją materialną, problemy rodzinne, małżeńskie, choroba lub śmierć członka rodziny)

(jeżeli tak) Jakie to były problemy?

10. Czy matka przyjmowała w czasie ciąży jakiegokolwiek leki przepisane na receptę lub bez recepty?

Trymestr 1	2	3	T:	N:	NW:
------------	---	---	----	----	-----

(jeżeli tak) Jakie leki przyjmowała?
Z jakiego powodu?

W którym miesiącu ciąży matka brała leki (nazwa leku)? *(zaznacz trymestr)*

11. Czy matka w czasie ciąży paliła papierosy?

Poniżej 10/dzień	10–20/dzień	Powyżej 20/dzień	T:	N:	NW:
------------------	-------------	------------------	----	----	-----

(jeżeli tak) Ile papierosów matka paliła w ciągu dnia?

Jeżeli więcej niż 20 papierosów dziennie – ile?

Czy matka paliła papierosy podczas całej ciąży? (w którym trymestrze?)

T: N: NW:

Trymestr 1 2 3

(jeżeli nie) Czy matka w czasie ciąży była ekspozowana na dym z papierosów więcej niż 2 godziny dziennie?

T: N: NW:

Czy występowało to podczas całej ciąży? (zaznacz, w którym trymestrze i ile godzin dziennie)

Trymestr 1 2 3

12. a Czy matka piła alkohol podczas ciąży?

T: N: NW:

Trymestr 1 2 3

(jeżeli tak) Ile alkoholu?

Mniej niż drink tygodniowo

Ok. drink tygodniowo

Kilka drinków w tygodniu

Ok. drink dziennie

Kilka drinków dziennie

12. b Czy w czasie ciąży matka narażona była na czynniki szkodliwe?

T: N: NW:

Trymestr 1 2 3

(jeżeli tak) Jakie to były czynniki?

13. Czy matka używała podczas ciąży leki niewiadomego pochodzenia lub narkotyki?

T: N: NW:

Trymestr 1 2 3

(jeżeli tak) Jakie to były substancje?

Jak często je stosowała (nazwa leków/narkotyków)?

PORÓD

14. Gdzie odbył się poród? (zaznacz miejscowość i region)

15. W jakim wieku była matka w chwili urodzenia dziecka?

lata

W jakim wieku ojciec w chwili urodzenia dziecka?

lata

16. Czy był to poród pojedynczy czy bliźniaczy?

Pojedynczy:

Bliźniaczy:

Inny:

Informacje dotyczące porodu w ciąży wielopłodowej

Ile czasu upłynęło pomiędzy urodzeniem pierwszego i drugiego bliźniaka? Minut:

NW:

Które z bliźniąt urodził się pierwszy?

NW:

Ile ważyło pierwsze z bliźniąt?

Gramów

Ile ważyło drugie z bliźniąt?

Gramów

Ile kolejne?

Czy bliźnięta były identyczne czy różne?

Identyczne:

Różne:

NW:

Czy były jakieś problemy podczas porodu, z którymś z dzieci?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Jaki to rodzaj problemu? *(zaznacz, z którym z bliźniąt)*

Czy oboje (wszyscy) mają problemy emocjonalne lub psychiatryczne?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Jakiego rodzaju są to problemy?

17. Czy dziecko urodziło się o czasie, wcześniej czy później? O czasie:

tydzień ciąży

Wcześniej:

Później:

(jeżeli wcześniej) Ile tygodni wcześniej?

(jeżeli są wątpliwości)

Czy był on więcej niż 3 tygodnie wcześniej?

T: N: NW:

(jeżeli później) Ile tygodni później?

(jeżeli są wątpliwości)

Czy był on więcej niż 2 tygodnie później?

T: N: NW:

18. Czy wykonano cięcie cesarskie?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Czy było ono wykonane z powodu zagrożeń dla płodu lub matki czy planowane?

Zagrożenia:

Planowane:

(jeżeli zagrożenia) Dlaczego lekarz zdecydował o wykonaniu cięcia cesarskiego?

(jeżeli planowane) Czy poród rozpoczął się przed wykonaniem cięcia?

T: N: NW:

(jeżeli to było planowane cięcie cesarskie i przed jego wykonaniem poród nie rozpoczął się, przejdź do pyt. 25)

19. Czy stosowano jakieś leki do indukcji lub rozpoczęcia porodu?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Czy poród był wywoływany wcześniej z powodu problemów zdrowotnych lub trudności z ciążą? Jakie to były problemy?

20. Jaki czas upłynął od początku porodu do momentu urodzenia dziecka? *(Początek porodu jest definiowany jako początek regularnych bolesnych skurczów macicy, prowadzących do rozszerzenia szyjki macicy, po którym następuje urodzenie dziecka)*

Godzin:

NW:

(Spróbuj określić dokładnie przebieg porodu)

(jeżeli odpowiedzią jest „długi”) Czy trwał więcej niż 23 godziny?

T: N: NW:

Czy trwał więcej niż 18, 16, 12, 10 godzin?

(jeżeli odpowiedzią jest „krótki”) Czy trwał 2 godziny lub mniej?

T: N: NW:

21. Kiedy nastąpiło pęknięcie błon płodowych lub odpłynięcie płynu owodniowego?

Godzin przed urodzeniem:

NW:

(jeżeli jest niepewność) Czy było to więcej niż 24 godziny przed urodzeniem?

T: N: NW:

(jeżeli jest niepewność) Czy było to więcej niż 12 godzin przed urodzeniem?

T: N: NW:

22. Czy matka otrzymywała jakieś substancje w celu zredukowania bólu podczas porodu?
T: N: NW:

(jeżeli tak) Jaki typ znieczulenia zastosowano?

(jeżeli są wątpliwości dotyczą typu) Czy zastosowano znieczulenie wziewne, zewnętrzne czy ogólne?

23. Czy był to poród główkowy czy miednicowy?

Normalny:

Miednicowy:

Rodzaj:

24. Czy w czasie porodu używano kleszczy lub innych instrumentów?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Czy mówiono, że podczas porodu były problemy lub zakładano wysokie kleszcze?

T: N: NW:

25. Czy wokół szyi lub ciała dziecka była owinięta pepowina?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Czy była ona owinięta więcej niż raz lub mocno zaciśnięta?

T: N: NW:

OKRES NOWORODKOWY I WCZESNY ROZWÓJ

26. Jaka była masa urodzeniowa dziecka? *(spróbuj ją dokładnie określić)* Gram:
NW:

(jeżeli odpowiedzią jest „mała”) Czy dziecko ważyło mniej niż 2000 gram?

T: N: NW:

Czy dziecko ważyło mniej niż 2500 gram?

T: N: NW:

27 a. Czy dziecko miało trudności z oddychaniem, było wiotkie lub trzęsło się w czasie narodzin?

T: N: NW:

b. Czy dziecko było sine lub czy lekarz powiedział, że dziecko było w ciężkim stanie?

T: N: NW:

(jeżeli tak na a lub b) Czy dziecko musiało być reanimowane?

T: N: NW:

Co według lekarzy było przyczyną (np. komplikacje związane ze sznurem pępowinowym, aspiracja wód płodowych, zwolnienie czynności serca, zespół zaburzeń oddechowych u noworodka)?

c. Jaka była punktacja w skali Apgar?

(jeżeli poniżej 10) W których wymiarach dziecko otrzymało mniej punktów?

28. Czy dziecko miało żółtaczkę po urodzeniu?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Czy dziecko było z tego powodu leczone?

T: N: NW:

(jeżeli tak) W jaki sposób?

Jaki był poziom bilirubiny?

29. a Czy dziecko po urodzeniu przebywało w inkubatorze?

T: N: NW:

- (jeżeli tak)* Z jakich powodów?
 Jak długo dziecko było w inkubatorze?
 Czy dziecko wymagało podawania tlenu?
 T: N: NW:
- Jak długo dziecko pozostawało w szpitalu?
29. b Czy dziecko wymagało podawania transfuzji krwi?
 T: N: NW:
- 29. c** Czy było nerwowe lub nadpobudliwe?
 T: N: NW:
- 29. d** Inne nieprawidłowości (w tym operacje)?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Jakie, przyczyna i sposób leczenia?
30. Czy lekarz mówił, żeby były jakiegokolwiek problemy z łożyskiem lub czy było krwawienie podczas porodu?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Czy lekarz powiedział, co było źle?
31. Czy lekarz mówił, że było cokolwiek niezwykłego w płynie owodniowym (tak jak krew lub smółka)?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Czy lekarz powiedział, co było źle?
32. Czy dziecko miało jakieś zranienia, choroby lub infekcje?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Jakie i czy były leczone?
33. Czy dziecko miało napady padaczkowe?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Czy napad spowodowany był gorączką lub wynikał z innego powodu?
 Kiedy napad wystąpił?
34. Czy dziecko było uczulone lub występowały problemy z karmieniem?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Jakie dziecko ma problemy?
35. Czy były jakieś fizyczne niezwykłości, które sam zapamiętałeś lub zwrócono Tobie na nie uwagę, lub inne wrodzone problemy, takie jak wada serca, przepuklina, nieprawidłowości kości lub stawów?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Jakie to były nieprawidłowości?
36. a Czy były inne problemy podczas ciąży, narodzin lub krótko po urodzeniu, o które nie pytano?
 T: N: NW:
- (jeżeli tak)* Jakie to były problemy?
36. b Czy dziecko do 12 miesiąca:
 płakało dzień i noc, nie można go było uspokoić
 zbyt spokojne, nie wymagało dużej opieki i uwagi
 T: N: NW:
 wiotkie lub bez energii kiedy było trzymane, nie przytulało się
 T: N: NW:

wolniejszy wzrost niż normalnie	T:	N:	NW:
częste krwawienia	T:	N:	NW:
drażliwe lub nadmiernie pobudliwe	T:	N:	NW:
widocznie beczynne, obojętne	T:	N:	NW:
gorączki?	T:	N:	NW:

inne nieprawidłowości w pierwszych 12 miesiącach życia dziecka:

36. c Czy dziecko po 1 roku życia miało:

- umiejętności ruchowe:

siadanie	<i>z podparciem</i>	<i>samodzielne</i>	miesiąc życia
raczkowanie			T: N: NW:

chodzenie	<i>samodzielne</i>	miesiąc życia
-----------	--------------------	---------------

nieprawidłowości (np.: niezgrabność, nauka biegania, skakania lub jeżdżenia na rowerze):

- mowa

gaworzenie	pierwsze słowa	zdania	miesiąc życia
problemy z artykulacją			T: N: NW:

jąkanie	T:	N:	NW:
	T:	N:	NW:

inne:

- zgłaszanie potrzeb fizjologicznych
miesiąc życia

- trudności w nauce czytania	T:	N:	NW:
------------------------------	----	----	-----

- trudności w nauce pisania	T:	N:	NW:
-----------------------------	----	----	-----

- inne trudności szkolne:

- trudności w koncentracji uwagi	T:	N:	NW:
----------------------------------	----	----	-----

inne:

36. d Przebyte choroby:

36. e Choroby w rodzinie (w tym psychiatryczne) (*zaznacz pokrewieństwo, ze strony matki lub ojca biologicznego dziecka*)

WYWIAD POŁOŻNICZY

37. Ile rodzeństwa ma badany?

Bracia: Siostry: Przybrani bracia: Przybrane siostry:
NW:

Jak mają na imię i jaki jest rok ich urodzenia?

1 (najstarszy)	19
2	19
3	19
4	19
5	19
6	19
7	19
8	19

38. Ile razy wcześniej matka dziecka była w ciąży?

Ile z tych ciąż zostało zakończone urodzeniem żywego dziecka?

Ile z ciąż ukończono sztucznym poronieniem?

Czy matka miała jakieś poronienia lub ciążę obumarłą?

Poronienia: Ciążę obumarłą: NW:

(jeżeli tak) Kiedy to się stało? *(zapisz wydarzenie i rok wystąpienia)*

39. *(Jeżeli są starsze dzieci)* Czy były jakieś trudności podczas ciąży i porodu starszych dzieci?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Jakie to były trudności? (np. poród przedwczesny lub ciąża przenoszona)

40. *(Jeżeli są młodsze dzieci)* Czy były jakieś trudności podczas ciąży i porodu młodszych dzieci?

T: N: NW:

(jeżeli tak) Jakie to były trudności?

Informacje uzyskane z książeczki zdrowia dziecka

Imię i nazwisko matki:

Data urodzenia:

Imię i nazwisko ojca:

Data urodzenia:

Szpital:

Czas ciąży:

Czas porodu:

faza rozwierania:

faza wydalania:

całkowicie:

Masa urodzeniowa:

Długość:

Obwód głowy:

Punktacja w skali Apgar:

Badania laboratoryjne:

Komentarz:

13. STRESZCZENIE

W wielu badaniach podkreśla się istotne znaczenie czynników genetycznych w etiologii zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (*attention-deficit hyperactivity disorder*, ADHD). Istotną rolę odgrywają mutacje w obrębie genów związanych z aktywnością dopaminergiczną (DA), noradrenergiczną (NA), w mniejszym stopniu serotoninoergiczną (5HT). W procesach poznawczych i motywacyjnych największe znaczenie przypisuje się zakłóceniom współdziałania układu NA i DA. Ten ostatni jest kluczowym regulatorem zarówno dla funkcji wykonawczych i procesów ośrodkowego hamowania zachowania, jak i dla funkcji motywacyjnych w układzie nagrody. Deficyty w obu powyższych sferach, występujące w różnej konfiguracji mogą być postrzegane, jako osiowe mechanizmy prowadzące do powstawania objawów ADHD.

Celem pracy była ocena obrazu klinicznego w grupie badanej i podgrupach uwzględniających podział na podtypy ADHD oraz w grupie kontrolnej, analiza sprawności wybranych funkcji poznawczych na podstawie wykonania testów neuropsychologicznych w grupie pacjentów w porównaniu z grupą osób zdrowych, podzielonych dodatkowo ze względu na wiek i płeć oraz w grupie badanej z uwzględnieniem podziału na podtypy ADHD. Celem badania była także ocena asocjacji pomiędzy częstotliwością występowania genotypów i alleli wybranych genów kandydujących a ADHD, podtypami zaburzenia oraz płcią, a także ocena związku wybranych zaburzeń funkcji poznawczych ocenianych testami neuropsychologicznymi z poszczególnymi polimorfizmami badanych genów.

Badaniami objęto grupę 360 osób obojga płci w wieku 7–17 lat. Grupę badaną stanowiło 205 niespokrewnionych pacjentów (187 chłopców i 18 dziewczynek) z rozpoznaniem ADHD spełniających kryteria diagnostyczne klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-IV. Średnia wieku chorych wynosiła 10,88 lat (SD = 2,67). Pacjentów rekrutowano z Praktycznej Poradni Psychiatrycznej oraz Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży UM w Poznaniu, a także Kliniki Psychiatrii Wieku Rozwojowego UM w Warszawie. W badanej grupie 147 pacjentów spełniało kryteria podtypu mieszanego ADHD (ADHD-C), 45 podtypu z przewagą zaburzeń koncentracji uwagi (ADHD-IA) oraz 13 podtypu z przewagą nadruchliwości i impulsywności (ADHD-HI). Grupa kontrolna składała się ze 155 zdrowych osób (80 chłopców, 75 dziewczynek) o tym samym pochodzeniu etnicznym uczęszczających do jednej z poznańskich szkół podstawowych, jednego z poznańskich gimnazjów i poznańskiego liceum (średnia wieku: 10,31 lat; SD = 2,28). Osoby te nie były spokrewnione z pacjentami, nie miały rozpoznanych zaburzeń psychicznych, a wśród krewnych I stopnia (rodzice i rodzeństwo) nie stwierdzano obciążeń zaburzeniami psychicznymi. Nie oceniano stanu psychicznego osób z grupy kontrolnej.

Kryterium wykluczającym z obu grup było istnienie udokumentowanych organicznych uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego oraz poważnych zaburzeń somatycznych, stosowanie w chwili badania farmakoterapii mogącej wpływać na zachowanie i funkcje poznawcze oraz współistniejąca schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunowa.

Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej, w większości z terenu Wielkopolski i Małopolski. Opiekunowie prawni, pacjenci oraz osoby z grupy kon-

trolnej udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu. Projekt badań uzyskał akceptację Komisji Bioetyki przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

Cel pracy był realizowany w oparciu o ocenę: danych klinicznych uzyskanych na podstawie ustrukturyzowanego wywiadu i wywiadu ciążywo-okołoporodowego, Skali Nadpobudliwości Psychoruchowej z Deficytem Uwagi oraz Kwestionariusza Connera dla rodziców i nauczycieli, wyników 7 testów neuropsychologicznych oceniających pewne aspekty uwagi, funkcje wykonawcze, wzrokowo-przestrzenne oraz werbalne (Test Ciągłego Wykonania; Metoda eksperymentalna opracowana na podstawie założeń testu interferencji Stroopa; Test Sortowania Kart Wisconsin; Test Łączenia Punktów; Test Porównywania Znanych Kształtów; Test Figury Złożonej Rey'a-Osterrietha; Zadanie fluencji słownej) oraz wyników badań 14 polimorfizmów 8 genów kandydujących układu amin katecholowych (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DAT*, *COMT*, *SNAP-25*), serotonergicznego (*5HTR2A*) i biorących udział w dojrzewaniu o.u.n. (*BDNF*).

Genomowy DNA pacjentów z ADHD został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej, natomiast osób z grupy kontrolnej ze śliny z zastosowaniem zestawu Oragene firmy Genotek. Polimorfizm rs1800955 genu *DRD4* analizowano techniką PCR-RLFP, natomiast polimorfizm VNTR genów *DAT* i *DRD4* metodą PCR-VNTR. Oznaczenia genetyczne pozostałych 11 polimorfizmów typu SNP wykonano metodą iPLEX Gold przy zastosowaniu systemu Sequenom.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego Statistica v 8 oraz GraphPad Instant v 3.06. Analizę częstości genotypów przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 Pearsona, a analizę częstości alleli z wykorzystaniem testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. Dla analiz statystycznych przyjęto, jako znaczący poziom istotności (p) mniejszy od 0,05. Analiza mocy badań asocjacyjnych została wykonana z wykorzystaniem serwisu internetowego Katedry Statystyki Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles. Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga analizowano przy użyciu programu „Utility Programs For Analysis Of Genetic Linkage”.

Średnie wieku pacjentów oraz osób z grupy kontrolnej nie różniły się istotnie pomiędzy sobą. Nie wykryto różnic w średnich wieku pomiędzy chłopcami i dziewczynkami w grupie badanej oraz w kontrolnej, a także w średnich wieku pomiędzy dziewczynkami z ADHD i zdrowymi dziewczynkami oraz chorymi i zdrowymi chłopcami.

Pacjenci z ADHD-C w porównaniu do chorych z ADHD-IA mieli bardziej nasilone problemy dotyczące uwagi analizowane na podstawie objawów kryterialnych ADHD ($p = 0,001$). Po dodatkowym uwzględnieniu płci pacjentów obserwowano podobne tendencje w tych samych podgrupach chłopców ($p = 0,001$). Nie stwierdzono istotnie statystycznie różnic w średnich ilościach objawów kryterialnych pomiędzy dziewczynkami i chłopcami z ADHD. Na podstawie Kwestionariusza Connera stwierdzono, że u większości pacjentów liczba uzyskanych punktów mogła sugerować występowanie ADHD, natomiast ocena osób zdrowych sporadycznie wskazywała na możliwość występowania ADHD (2–6%).

W grupie badanej prawie 90% pacjentów miało rozpoznane dodatkowe zaburzenia psychiczne lub problemy rozwojowe, z których najczęściej występowały zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych, opozycyjno-buntownicze oraz rozwoju mowy. Wykazano, że pacjenci z ADHD-IA znacznie częściej rodzili się przedwcześnie w porównaniu do pozostałych grup ($p = 0,018$). W podgrupie pacjentów z ADHD-IA istotnie częściej

stwierdzano rzadsze palenie papierosów przez ojców ($p = 0,002$) oraz w rodzinach matek chorych ($p = 0,006$).

Analizując wyniki testów neuropsychologicznych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ich wykonywaniu przez chłopców i dziewczynki z grupy kontrolnej. Stwierdzono natomiast, że chłopcy w porównaniu z dziewczynkami z ADHD wykonywali część A i B próby Stroopa istotnie gorzej, natomiast istotnie lepiej zadanie fluencji kategoryjnej. U chorych z ADHD w porównaniu do osób zdrowych występowały znaczne zaburzenia różnych aspektów uwagi, funkcji wykonawczych, wzrokowo-przestrzennych i werbalnych mierzonych powyższymi testami. Stwierdzono również istotne różnice w sprawności badanych funkcji poznawczych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na podtypy ADHD, płeć i wiek. Największe deficyty wykazywali pacjenci z ADHD-C, z najmłodszej grupy wiekowej (7–9 lat) oraz chłopcy. W większości testów neuropsychologicznych obserwowano tendencję do zmniejszania się lub zmiany dysfunkcji poznawczych wraz z wiekiem pacjentów.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w występowaniu alleli polimorfizmu rs1800497 genu *DRD2* ($p = 0,023$) oraz genotypów polimorfizmu 48VNTR genu *DRD4* ($p = 0,015$) pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Różnice w występowaniu genotypów obu wymienionych polimorfizmów genów były również istotne pomiędzy chłopcami z grupy badanej i kontrolnej (odpowiednio: $p = 0,003$ i $p = 0,043$). Po uwzględnieniu podziału grupy badanej na poszczególne podtypy ADHD wykazano istotne różnice w występowaniu genotypów polimorfizmu rs6265 genu *BDNF* ($p = 0,041$). Nie stwierdzono natomiast asocjacji pomiędzy pozostałymi badanymi polimorfizmami genów i ADHD.

Analizę związku wykonania wybranych testów neuropsychologicznych z polimorfizmami poszczególnych genów kandydujących przeprowadzono osobno w grupie badanej i kontrolnej. W grupie badanej stwierdzono asocjację pomiędzy różnymi wskaźnikami wykonywania testów oceniających funkcje wykonawcze a polimorfizmami *DRD3* rs6280, *DRD4* rs1800955, *DRD4* 48VNTR, *DAT* rs463379, *5HT2A* rs17288723, *SNAP25* rs363043, *BDNF* rs6265, funkcje wzrokowo-przestrzenne a polimorfizmem genu *SNAP25* rs363039, a także funkcje werbalne a polimorfizmami *DRD4* 48VNTR i *COMT* rs4680.

Uzyskane wyniki wskazują na możliwy udział układu amin biogennych, układu serotoninergicznego oraz genów zaangażowanych w dojrzewanie o.u.n. zarówno w rozwoju objawów ADHD, jak i stwierdzanych zaburzeń funkcji poznawczych.

14. SUMMARY

Genetic factors are reported to play an important role in the etiology of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Among them dopaminergic (DA) and noradrenergic (NA) activity genes are the most important whereas serotonergic (5HT) activity genes are less likely to be relevant. In cognitive and motivation processes the most important role is related to NA and DA cooperation impairment. The latter one is a key factor in regulation of effective functions and central inhibitory processes and also in motivation functions in a prize system. Deficits in both of these areas may be relevant as the most important factors in the etiology of ADHD symptoms.

The aim of this work was to analyze of clinical features in study group and subgroups recognized according to ADHD subtypes and in control group, to assess some cognitive functions measured by neuropsychological tests in patients and healthy controls, divided into subgroups according to age and sex, and in study group meeting diagnostic criteria for different types of ADHD. The aim of this study was also to analyze the association between frequency of candidate genes genotypes and alleles and ADHD, types of ADHD and sex, and to analyze the association between deficits of cognitive functions and candidate genes polymorphisms.

The study consisted of 360 persons aged 7–17 years. There were 205 patients (187 boys and 18 girls; age: $10,88 \pm 2,67$) in the study group meeting the diagnostics criteria for ADHD according to ICD-10 and DSM-IV IV classification. They were recruited at the Psychiatry Clinic and Department of Child and Adolescent Psychiatry in Poznan, and in the Department of Child Psychiatry in Warsaw. 147 patients fulfilled diagnostics criteria of combined type of ADHD (ADHD-C), 45 of predominantly inattentive type (ADHD-IA) and 13 of predominantly hyperactive–impulsive type (ADHD-HI). One hundred fifty five healthy controls (80 boys and 75 girls; age: $10,31 \pm 2,28$) were recruited among the students of Poznan primary schools. They were not related to the patients. Mental disorders were excluded in the patients and their first relatives. The control group was not psychiatrically screened.

Comorbidity of brain damages, schizophrenia, bipolar disorder, severe somatic disorders and use of medications influenced on behavior and cognitive functions excluded persons from the study.

All participants were Caucasian, polish origin, and they were recruited in Wielkopolska and Malopolska areas. Parents, patients and the control group gave the written consent for the taking part in the study. The project was accepted by local ethics committee.

In the study clinical features from structured interview, pregnancy and delivery history, ADHD Rating Scale-IV, Iowa-Conners (IOWA) for parents and teachers, results of 7 neuropsychological tests measure inattention, executive functions, visual organization and verbal fluency (Continuous Performance Test, modified The Stroop Color-Word Interference Test, Wisconsin Card Sorting; The Trail Making Test A and B, The Matching Familiar Figures Test; The Rey Complex Figure; Verbal fluency task) and 14 polymorphisms of 8 candidate genes (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DAT*, *COMT*, *SNAP-25*, *5HTR2A*, *BDNF*) were assessed.

The patient's DNA was extracted from blood cells with salting out method and the control's DNA was extracted from saliva using Oragene kit. *DRD4* rs1800955 polymorphism was studied by PCR-RLFP. *DAT* VNTR polymorphism and *DRD4* VNTR polymorphism were analyzed by PCR-VNTR. Genetic analysis of 11 SNPs polymorphisms was made by iPLEX Gold method using Sequenom system.

Statistical analyses were performed with the Statistica v 8 and GraphPad Instant v 3.06. The statistical analysis was performed for the genotypes and for the alleles. Allele and genotype frequencies were compared with the use of χ^2 Pearsons test, the exact Fisher test (p values less than 0,05 were considered statistically significant). The power analysis was performed using an on-line internet service, provided by the UCLA Department of Statistics. The Hardy-Weinberg analysis was performed using the "Utility Programs for Analysis of Genetic Linkage".

There were no significant differences in age distribution between: patients and controls, males and females in both the study and the control group, and between ADHD and control females and ADHD and control males.

According to diagnostic criteria of ADHD patients with ADHD-C had bigger problems with attention than patients with ADHD-IA ($p = 0,001$). The same trends were observed when sex was considered ($p = 0,001$). There were no statistically significant differences in the mean amount of diagnostic criteria between females and males with ADHD. In the study group the most results of IOWA suggested ADHD and in the control group only 2–6%. In the study group almost 90% patients were diagnosed with another mental or development disorder, most frequently with learning disabilities, oppositional defiant disorder and specific language impairment. It was revealed that ADHD-IA patients were more likely to be born before the term of delivery in comparison to patients from other groups ($p = 0,018$). In the ADHD-IA subgroup less frequently seen features were smoking among fathers ($p = 0,002$) mothers families ($p = 0,006$).

Neuropsychological tests results showed no differences among boys and girls from the control group. It was revealed that boys with ADHD performed worse in A and B parts of the Stroop challenge and better in semantic fluency task in comparison with girls with ADHD. Patients with ADHD had more dysfunctions in attention, executive, visual-spatial and verbal functions in comparison with healthy controls. Statistically relevant differences were also seen in relation to cognitive functions tests among subgroups with various ADHD subtypes, sex and age. The biggest deficits were present in patients with ADHD-C, in the youngest patients (age 7–9 years) and in boys. In most neuropsychological tests the trend of improvement in cognitive functions with age was reported.

Statistically relevant difference was reported in the allele presence of rs1800497 gen *DRD2* polymorphism ($p = 0,023$) and genotypes polymorphism 48VNTR of *DRD4* gene ($p = 0,015$) among the study and control group. The differences of genotypes presence of both these polymorphisms were also relevant in relation to the boys from the study and control group (respectively: $p = 0,003$ and $p = 0,043$). Statistically relevant differences were also seen in relation to the genotypes presence of gen *BDNF* rs6265 polymorphism among the various ADHD subgroups ($p = 0,041$). There were no associations between the polymorphisms of other genes and ADHD.

The analysis of possible relationship between neuropsychological tests results and genes polymorphisms was performed separately in both study and control group. In the study group there were associations between various markers of executive functions

tests and *DRD3* rs6280, *DRD4* rs1800955, *DRD4* 48VNTR, *DAT* rs463379, *5HT2A* rs17288723, *SNAP25* rs363043, *BDNF* rs6265 polymorphisms; between visual-spatial functions and *SNAP25* rs363039 polymorphism, and also between verbal fluency and *DRD4* 48VNTR and *COMT* rs4680 polymorphisms.

Obtained results suggest the possible function of biogenic amines system, serotonergic system and genes playing role in central nervous maturation in both of ADHD symptoms and reported cognitive functions impairment.