

## ГИПЕРАКТИВНОСТЬ И НЕВНИМАТЕЛЬНОСТЬ (СДВГ)

---

# СДВГ и нейронаука

<sup>1</sup>Сэмюэль Кортеше, доктор медицины, PhD, <sup>2</sup>Франциско Ксавьер Кастелланос, доктор медицины

<sup>1,2</sup>Центр изучения детей Медицинского центра при Нью-Йоркском университете Лангон, США, <sup>2</sup>Институт психиатрических исследований Натана Клайна, США  
декабря 2010 г.

### Введение

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – это широко распространенное среди детей нейropsychиатрическое расстройство, которому, по подсчетам, подвержены от 3 до 7 % детей школьного возраста по всему миру.<sup>1</sup> Из-за симптомов СДВГ и зачастую связанных с ними сопутствующих психиатрических нарушений, лица с СДВГ подвержены риску семейных конфликтов, неблагоприятному общению со сверстниками и неудачам в учебной/трудовой деятельности. Тем самым, СДВГ накладывает тяжелое бремя на общество.<sup>2</sup>

### Проблематика

- В настоящее время СДВГ диагностируется в соответствии с набором поведенческих критериев,<sup>1</sup> что способствует развитию споров о «субъективной» природе диагноза.
- Лица с СДВГ могут иметь разные клинические картины, что приводит к путанице, как в клинических условиях, так и в научной работе.
- Современная классификация не объясняет возникающие в процессе развития вариации симптомов.

- На данный момент не имеется долговременного лечения.<sup>3</sup>

## **Предмет**

Понимание сути такой развивающейся области как детская нейронаука необходимо для перехода от классификации, основанной на клиническом описании симптомов, к модели, базирующейся на причинах расстройства. Считается, что такие механистические модели ведут к объективной характеристике пациентов с более точно определенными подтипами СДВГ и к возможностям разработки эффективного, основанного на патофизиологии лечения.

## **Научный контекст**

Наиболее продуктивный вклад в понимание СДВГ возможно получить в рамках мультидисциплинарного прикладного исследования, включающего физиологию, психологию, неврологию, психиатрию, биоинформатику, нейрогенетику, клеточную и молекулярную биологию и системную нейронауку.

## **Ключевые вопросы**

Среди вопросов, подвергающихся изучению с помощью методов нейронауки, следующие являются центральными:

- Отличается ли по морфологическим признакам мозг людей с СДВГ от мозга людей без СДВГ из контрольной группы?
- Функционирует ли мозг лиц с СДВГ по-другому?
- Отличается ли нейрохимия мозга при наличии у человека СДВГ?
- Каковы причины предполагаемых дисфункций?
- Каковы траектории развития аномалий мозга?

## **Результаты последних исследований**

*Отличается ли по морфологическим признакам мозг людей с СДВГ?*

Ранние исследования с помощью структурных МРТ (магнито-резонансная томография) показали некоторые значимые морфологические отличия у лиц с СДВГ от контрольной

группы, хотя получаемые результаты не всегда согласованы между собой.<sup>4</sup> Мета-анализ<sup>5</sup> продемонстрировал, что участки мозга, в которых находятся самые большие области или отмечено уменьшение объема при наличии СДВГ по сравнению с контрольной группой, включают некоторые специфические отделы мозга, участвующие в организации и контроле движения, так же как и совокупный объем и объем правого полушария. Однако, многие из этих исследований были основаны на изучении одной области, чрезмерно концентрируясь на относительно небольшом количестве легко измеримых структур мозга. Более современный мета-анализ<sup>6</sup> воксель-базированных морфометрических исследований (которые в пространственном отношении объективны) выявил, что лишь уменьшение объема правой скорлупы базального ядра было значимым для всех исследований, хотя это заключение остается предварительным, принимая во внимание ограниченное число (семь) доступных исследований. В последнее время также принимаются во внимание такие ранее не замеченные аспекты, как толщина, кривизна, глубина извилин мозга и форма структур мозга. Сообщается о об атипичной форме и уменьшении площади поверхности, а также аномалии в форме структур, почти не изученных в первых исследованиях, таких как лимбическая система и таламус.<sup>7</sup>

Наконец, последние исследования диффузионно-тензорной томографии, которая делает возможным количественное изучение белого вещества мозга, указывают на измененную структурную связь в каналах, связывающих правую префронтальную кору с базальными ядрами и поясную извилину с энториальной областью коры.<sup>8</sup>

### *Функционирует ли мозг лиц с СДВГ по-другому?*

Литература по функциональной томографии СДВГ слишком обширна, чтобы изложить ее здесь систематически. Мы сообщаем результаты главных доступных систематических обзоров / мета-анализов.

Усредненные данные<sup>9</sup> функциональных исследований МРТ показывают лобную гипофункцию, влияющую на разные области коры головного мозга (переднюю поясную, дорсолатеральную, предлобную, нижнюю предлобную и орбитофронтальную), так же как и зависимые области (такие как доли базальных ядер, таламус и теменная кора). Интересно, что эти данные отражают в целом анатомию, выявленную при структурном исследовании МРТ.

Мета-анализ количественного изучения ЭЭГ показал увеличение тета-волн и уменьшение бета-волн у лиц с СДВГ по сравнению с контрольной группой.<sup>10</sup> Наиболее надежным результатом исследований вызванных потенциалов является снижение показателя заднего РЗ (posterior РЗ) при выполнении задания на исключение лишнего предмета (oddball task).<sup>11</sup> Вместе структурные и функциональные данные указывают на широко распространенные аномалии, охватывающие многие структуры мозга.

И в самом деле, на данный момент исследователи в данной сфере концентрируют внимание на изучении дисфункции распределенных нейронных сетей мозга. Относительно новый подход, оценивающий функциональную связность в состоянии покоя и в состоянии решения задачи, кажется весьма многообещающим в понимании сути сложных аномалий сетей, предположительно лежащих в основе СДВГ.<sup>12</sup> Предварительные данные поддерживают так называемую гипотезу об СДВГ как о вмешательстве в базовый режим работы мозга (default-mode interference), в соответствии с которой неэффективная модуляция колебаний сетей базового режима работы мозга (default mode network) влияет на оптимальное функционирование нейронной цепи, лежащей в основе выполнения текущей задачи.<sup>13</sup>

*Отличается ли нейрхимия мозга при наличии СДВГ?*

Использование совместных данных генетики, нейровизуализации, нейропсихофармакологии и экспериментов на животных позволяет предположить, что несколько систем нейротрансмиттеров (таких как допаминергическая, норадренергическая, серотонинергическая и, возможно, никотиновая холинергическая системы) задействованы в патофизиологии СДВГ.<sup>14</sup>

В ряде предварительных исследований сообщалось об измененном содержании некоторых соединений (производные холина, N-ацетил аспартат и глутамат/глутамин [регулятор дофамина]) по отношению к креатинину.<sup>15</sup>

*Каковы причины предполагаемых дисфункций?*

СДВГ в высокой степени наследуем (наследуемость  $\sim 0.76$ ).<sup>16</sup> Однако данные генетических исследований на данный момент являются неутешительными. Мета-анализ исследований с полногеномным сканированием выявил значимое для всего генома сцепление лишь для участка на 16-ой хромосоме, предполагая тем самым, что генов, вносящих относительно

большой индивидуальный вклад, вряд ли существует много.<sup>17</sup> Недавний мета-анализ исследований с применением полногеномного сканирования не смог выявить ни одной значимой связи.<sup>18</sup> Маленький, но значимый вклад нескольких отдельных генов-кандидатов, включающих по большей части допаминэргическую систему (DRD4, DRD5, DAT1, HTR1B и SNAP25) был подтвержден в мета-анализах, но для многих других генов-кандидатов данные противоречивы.<sup>19</sup> Недавно установленная ассоциация, значимая на уровне полногеномного анализа, и обнаруженное при позиционном клонировании сцепление с подтверждением в независимых репликативных исследованиях свидетельствуют в пользу возможной роли вновь обнаруженного гена латрофилин 3 (LPHN3).<sup>20-21</sup>

Среди ряда предполагаемых средовых факторов риска недавний систематический обзор<sup>22</sup> подтвердил наиболее вероятную роль ранних родов и курения во время беременности.

*Каковы траектории развития аномалий мозга?*

В результатах недавнего лонгитюдного исследования сообщается о приблизительно трехлетней задержке в развитии мозга при наличии СДВГ. Продолжительный СДВГ был охарактеризован девиантной траекторией развития, в то время как ремиссию склонны были ассоциировать с нормализацией анатомических нарушений.<sup>7</sup>

## **Неисследованные области**

- Как соотносятся аномалии структурной и функциональной связности мозговых областей?
- На каких стадиях развития нарушения нейронных сетей впервые появляются и легко обнаруживаются?
- Можно ли выявить генетические факторы с небольшим индивидуальным вкладом, если мы соберем достаточно большие выборки? Какими будут соответствующие фенотипы для таких крупномасштабных подходов?
- Какова роль иных генетических факторов, чем однонуклеотидные полиморфизмы? В недавнем исследовании было обнаружено увеличение частоты вариаций числа копий (copy-number variations, CNV) при СДВГ.<sup>23</sup> Структурные вариации в ДНК, такие как вставки, делеции и дупликации, появляются в популяции часто, но их специфическая клиническая значимость неясна.

- Как можно наилучшим образом понять взаимодействия генов и средовых (как биологических, так и психосоциологических) переменных?
- Как различные этиологические факторы приводят к нейронным аномалиям?
- Каковы потенциальные преимущества основанного на патофизиологии вмешательства? Например, биологическая обратная связь<sup>24</sup> и, в меньшей степени, транскраниальная магнитная стимуляция<sup>25</sup> – многообещающие подходы, хотя все еще требуются научные данные для подтверждения этого.

## **Выводы**

Результаты исследований в нейронауке недвусмысленно показали, что мозг детей с СДВГ отличается от мозга детей из контрольной группы. С недавнего времени нейробиологические исследования СДВГ сместились с модели, основанной на различиях отделов мозга, к исследованию картины изменения связей между несколькими мозговыми областями. На текущий момент мы все еще по большей части собираем информацию об индивидуальных элементах этих сетей. В ближайшем будущем нам необходимо понять суть того, как эти части соединяются вместе.

Мы также открываем, хотя остаются еще технические и методологические трудности, генетические основы этих дисфункций и возможные средовые факторы, которые сложным образом взаимодействуют с генетическими основаниями.

Трудоемкие и дорогостоящие лонгитюдные исследования начали поставлять уникальную информацию о траекториях развития аномалий мозга и их взаимоотношениях с симптомами СДВГ. Чем понятнее становятся эти элементы, тем лучше в этой области исследований можно строить этиопатофизиологически обоснованное вмешательство в СДВГ с возможностью долгосрочной эффективности.

## **Рекомендации для родителей, служб и административной политики**

Несмотря на то, что нейронаука помогла расширить наши знания об этиопатофизиологии СДВГ, на данный момент мы не выявили восприимчивых и специфичных нейробиологических маркеров. Следовательно, родителям необходимо знать, что диагноз СДВГ все еще основан на поведенческих критериях.

Тем не менее, бурное развитие исследований СДВГ, основанных на нейронауке, в сочетании с быстрым технологическим прогрессом, сделают следующие годы впечатляющими и плодотворными в понимании СДВГ. Возможно, что будущие нейробиологические тесты на СДВГ не заменят клиническую оценку. Однако в ближайшем будущем службам нужно будет внедрить в лечебную практику методы из нейронауки. Большие сетевые организации исследователей в сфере диагностической визуализации и генетики будут необходимы, чтобы бороться с будущими сложностями в исследовании. Значительное финансирование будет неизбежно необходимо, чтобы поддержать данную работу, но ожидается, что потенциальные результаты и их использование в сфере общественного здравоохранения оправдают экономические затраты.

### Литература

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSMIV-TR)*. 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing inc; 2000.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
3. Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001;11:25-34.
4. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics* 1997;36:381-393.
5. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;61:1361-1369.
6. 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.
7. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Current Psychiatry Reports* 2009;11:393-398.
8. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 2010;31:904-916.
9. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology Psychiatry* 2006;47:1051-1062.
10. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006;23:440-455.
11. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:184-198.
12. Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry* 2009;54:665-672.

13. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2007;31:977-986.
14. Russell VA. Reprint of "Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder". *Journal of Neuroscience Methods* 2007;166(2):I-XIV.
15. Perlov E, Philipson A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, Hesslinger B, Buechert M, Henning J, Ebert D, Tebartz Van Elst L. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10:355-365.
16. Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America* 2010;33:159-180.
17. 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, Schäfer 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. *American Journal of Medicine Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B:1392-1398.
18. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H, Holmans P, Daly M, Steinhausen HC, Freitag C, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Walitza S, Warnke A, Meyer J, Palmason H, Buitelaar J, Vasquez AA, Lambregts-Rommelse N, Gill M, Anney RJ, Langely K, O'Donovan M, Williams N, Owen M, Thapar A, Kent L, Sergeant J, Roeyers H, Mick E, Biederman J, Doyle A, Smalley S, Loo S, Hakonarson H, Elia J, Todorov A, Miranda A, Mulas F, Ebstein RP, Rothenberger A, Banaschewski T, Oades RD, Sonuga-Barke E, McGough J, Nisenbaum L, Middleton F, Hu X, Nelson S; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry* 2010;49:884-897.
19. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19:237-257.
20. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, Domené S, Vélez JI, Karkera JD, Balog J, Berg K, Kleta R, Gahl WA, Roessler E, Long R, Lie J, Pineda D, Londoño AC, Palacio JD, Arbelaez A, Lopera F, Elia J, Hakonarson H, Johansson S, Knappskog PM, Haavik J, Ribases M, Cormand B, Bayes M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Maher BS, Faraone SV, Seitz C, Freitag CM, Palmason H, Meyer J, Romanos M, Walitza S, Hemminger U, Warnke A, Romanos J, Renner T, Jacob C, Lesch KP, Swanson J, Vortmeyer A, Bailey-Wilson JE, Castellanos FX, Muenke M. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry* 2010.
21. Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richart C, Palomar G, Gastaminza X, Bielsa A, Arcos-Burgos A, Muenke M, Castellanos FX, Cormand B, Bayés M, Casas M. Contribution of Latrophilin 3 (LPHN3) to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain and Behavior*. In press.
22. Faraone SV. The aetiology of ADHD: Current challenges and future prospects. Paper presented at the 1st International EUNETHYDIS meeting. 26-28 May, 2010. Amsterdam, Netherlands.
23. Williams NM. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. In press.

24. Arns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical & EEG Neuroscience Journal* 2009;40:180-189.
25. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:755-758.