ЭНЦИКЛОПЕДИЯ раннего детского развития

Синдром дефицита внимания и гиперактивности и познавательная сфера

Нанда Роммельс, PhD

Медицинский центр Университета Рэдбауд, Отделение психиатрии, Нидерланды

февраля 2010 г.

Введение

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) характеризуется триадой симптомов: невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью.[1] Это расстройство является в высокой степени наследуемым, и им страдает около 3-5% детей школьного возраста.[2,3] В последние десятилетия когнитивные проблемы СДВГ подвергаются широкому исследованию. Когниция может быть определена как приобретение знаний и их осмысление, включающее мышление, знание, удержание в памяти, суждение и решение задач.

Предмет

В попытке объединения результатов исследований биологических и когнитивных нарушений, часто встречающихся при СДВГ, были предложены некоторые причинно-

следственные модели. Все предложенные когнитивные модели согласуются в том, что нарушения управляющего функционирования (УФ) являются одной из самых значительных характеристик СДВГ. УФ были определены как «такие способности, которые позволяют человеку успешно осуществлять независимое и целеустремленное поведение, действовать в своих собственных интересах».[4] Во многих исследованиях пациентов с СДВГ зафиксированы нарушения УФ, при этом наиболее часто воспроизводятся проблемы с торможением и рабочей памятью.[5] Нарушения УФ тесно связаны с отклонениями в префронтальной доле и лобно-субкортикальных связях, которые часто обнаруживаются у пациентов с СДВГ.[6,7]

Проблематика

Хотя большинство причинно-следственных моделей СДВГ включают недостаточность УФ в качестве важного фактора, в действительности неизвестно, вызван ли СДВГ недостаточностью УФ, и в какой степени. Другими словами, учитывая, что СДВГ является в высокой степени наследуемым расстройством, является ли УФ наследуемым признаком, который увеличивает риск развития СДВГ, и для какого процента пациентов УФ может представлять причинный фактор?

Ключевые вопросы

Для установления причинно-следственной связи между недостаточностью УФ и СДВГ центральными являются два вопроса:

- Учитывая, что СДВГ является в высокой степени наследуемым, являются ли наследственными сами проблемы с УФ, и связаны ли они с теми же генами, что и СДВГ?
- Какой процент детей с СДВГ действительно страдает от проблем с УФ?

Результаты последних исследований

Являются ли проблемы с УФ наследственными, и связаны ли они с теми же генами, что и СДВГ?

Проведение близнецовых исследований представляет собой первый необходимый шаг для определения того, является ли недостаточность УФ наследственной. Такой подход позволяет разграничить влияние наследственных и средовых факторов на УФ. Решение

задач на УФ изучалось в нескольких близнецовых исследованиях.[12-16] В возрасте 5 и 12 лет приблизительно 50% успешности выполнения нескольких заданий на УФ оказались связаны с генетическими факторами.[16] Другие исследования получили сходные показатели от 40 до 50%,[12,13,15] позволяющие предположить, что успешность выполнения заданий на УФ является умеренно наследуемой. Более того, генетические факторы являются важным медиатором *устойчивости* УФ в детстве.[14]

Второй шаг для определения того, является ли недостаточность УФ наследуемой и связанной с теми же генами, что и СДВГ, состоит в изучении успешности решения задач на УФ у родственников пациентов с СДВГ. Это проливает свет на семейственный характер недостаточности УФ в СДВГ. Родные братья или сестры, например, имеют в среднем до 50% одинаковых генов. Поэтому возможно, что неподверженные синдрому родные братья или сестры ребенка с СДВГ несут в себе гены риска, не имея фенотипического проявления СДВГ. Если недостаток УФ действительно семейственно связан с СДВГ, неподверженные синдрому родные братья или сестры покажут такой же недостаток УФ, возможно, в меньшей степени, чем их родные братья или сестры с СДВГ.

Несколько исследований целенаправленно изучали УФ в семьях с СДВГ, и результаты подтверждают гипотезу о том, что недостаток УФ является семейно-выраженным и так же присутствует (в меньшей степени) у неподверженных синдрому родственников пациентов с СДВГ.[5,17-21] Исследования, специально направленные на контроль торможения или вмешательства как управляющую функцию, также дали обнадеживающие результаты, при этом родственники обнаруживают сходные результаты в производительности, а неподверженные синдрому родственники показывают незначительные недостатки в этой области.[22-26] Эти результаты позволяют предположить, что недостаток УФ является семейно-выраженным. Хотя этих данных недостаточно, чтобы предположить, что проблемы с УФ являются наследственными; но, по крайней мере, они согласуются с данной гипотезой.

Последний шаг в изучении того, связан ли недостаток УФ с теми же генами, что и СДВГ, состоит в исследовании производительности УФ по отношению к генам-кандидатам СДВГ и/или в использовании производительности УФ для анализа сцепления на материале родословных с историей СДВГ. Обе эти стратегии редко реализуются в связи с тем, что для необходимой им статистической мощности требуется большой размер выборки. Предварительные результаты указывают на то, что полиморфизмы в гене (ген рецептора дофамина D4), который был наиболее надежно реплицирован в отношении СДВГ, на самом

деле также относится к УФ.[15,27-30] В одном исследовании сцепления был выявлен значимый для всего генома признак сцепления на хромосоме 13q12.[11] с использованием показателя УФ (вербальная рабочая память) в СДВГ родословных, позволяющий предполагать, что гены в этом месте могут влиять как на СДВГ, так и на уровень решения задач на УФ.[31] В дополнение к этому, еще одно исследование сцепления показало, что область на хромосоме 3q13 была связана как с композитным показателем УФ, так и с симптомами невнимательности СДВГ, указывая на то, что этот недостаток УФ может быть связан с теми же генами, что и СДВГ.[32]

Какой процент детей с СДВГ страдает от проблем с УФ?

Процент детей с СДВГ, страдающих от проблем с УФ, сильно зависит от определения того, что есть дефицит управляющей функции (ДУФ).[8] Согласие по поводу того, в чем в действительности заключается ДУФ, отсутствует, но большинство определений подразумевают производительность ниже уровня 10-го процентиля по сравнению с результатами подобранной по демографическим характеристикам контрольной группы по меньшей мере, в одном, двух или трех заданиях на УФ. На групповом уровне дети с СДВГ практически всегда выполняют задания на УФ хуже по сравнению детьми из контрольной группы. Однако на индивидуальном уровне определенная доля детей с СДВГ превосходит по результатам соответствующую долю детей из контрольной группы.[9] Иными словами, не каждый ребенок с СДВГ страдает от ДУФ. Слабые стороны УФ не являются необходимыми или достаточными причинами, вызывающими все случаи СДВГ.[9] Скорее другие когнитивные функции, мотивационные проблемы или, в некоторых случаях, реакция на семейный дистресс или проблемы сверстниками могут привести к СДВГ.[10,11] Около трети детей имеют умеренно тяжелый ДУФ, диагностируемый в случае плохих результатов по трем и более показателям УФ.[11]

Неисследованные области

Для того чтобы определить, является ли дефицит УФ, диагностированный у некоторой доли пациентов с СДВГ, действительной причиной возникновения СДВГ в этой группе, требуется более комплексный подход, нежели тот, что применялся до настоящего времени. Это означает, что лишь несколько исследований изучали УФ в семейном контексте, и большинству из них не хватало статистической мощности для генетического анализа. Еще более серьезная проблема состоит в том, что их результаты трудно сравнивать между собой

вследствие использования разных заданий и методов для измерения одной и той же управляющей функции. Это становится особо острой проблемой при попытке объединить корпусы когнитивных данных, полученных в различных учреждениях, с целью увеличения статистической мощности генетического анализа. Таким образом, для того чтобы определить, является ли дефицит УФ, диагностированный у части пациентов с СДВГ, действительной причиной, вызвавшей СДВГ, необходимо предлагать задания на УФ, которые обладают хорошими нормами и данными о валидности, надежности и наследуемости. Использование одних и тех же заданий в духе «золотого стандарта» позволило бы комбинировать выборки из различных исследовательских точек. Это значительно повысило бы сопоставимость данных и увеличило бы мощность генетического анализа, что привело бы к более надежным результатам, которые, можно надеяться, будут применяться в клинической практике.

Выводы

Успешность выполнения заданий на УФ является умеренно наследуемой, а генетические факторы являются важным медиатором *устойчивости* УФ в детстве. Дефицит УФ соотносится с СДВГ в рамках семьи и, возможно, связан, среди прочего, с геном дофаминового рецептора D4, который также имеет отношение к СДВГ. Иными словами, (частично) генетически обусловленный дефицит УФ может *вызвать* СДВГ. Однако только определенная подгруппа пациентов с СДВГ (около 30%) страдает от умеренно тяжелых проблем УФ, указывая на то, что слабые стороны УФ не являются необходимыми или достаточными причинами, ответственными за возникновение всех случаев СДВГ.

Рекомендации для родителей, служб и административной политики

Когнитивные тесты еще недостаточно тонко отрегулированы и недостаточно узконаправленны для использования в повседневной практике диагностики СДВГ. При диагностике мы по-прежнему должны полагаться на отчеты родителей и учителей (или самоотчеты подростков и взрослых с подозрением на СДВГ). Однако последние данные лонгитюдных исследований указывают на то, что УФ в детстве позволяет прогнозировать будущую успеваемость, социальное функционирование и общее функционирование у пациентов с СДВГ.[33] Как подсказывают эти результаты, диагностика и лечение нарушений УФ может принести пользу клинической практике, особенно в случаях с высоким риском негативного исхода, с целью предотвращения долгосрочных проблем в важных сферах

жизненного функционирования.[33] Стратегии коррективных вмешательств, направленных на дефицит УФ, по-прежнему находятся на начальной стадии разработки, но положительные результаты уже были получены.[34,35] Эти мероприятия могут быть полезны для подгруппы детей с СДВГ, которые страдают от умеренно тяжелого недостатка УФ (+/- 30%).

Литература

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.
2. Faraone S, Biederman J, Mick E. The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006;36(2):159-165.
3. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.
4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
5. Rommelse NN, Altink ME, Oosterlaan J, Buschgens CJ, Buitelaar J, Sergeant JA. Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine* 2008;38(11):1595-1606.
6. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3(2):617-628.
7. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2003;9(3):184-195.
8. 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. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(5):757-766.
9. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(11):551-564.
10. Wåhlstedt C, Thorell LB, Bohlin G. Heterogeneity in ADHD: neuropsychological pathways, comorbidity and symptom domains. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(4):551-564.
11. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1224-1230.
12. Anokhin AP, Heath AC, Ralano A. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport* 2003;14(15):1975-1978.
13. Taylor J. Heritability of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Color-Word Test performance in normal individuals: implications for the search for endophenotypes. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(6):829-834.
14. Polderman TJ, Posthuma D, De Sonneville LM, Stins JF, Verhulst FC, Boomsma DI. Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psychology* 2007;76(1-2):11-20.
15. Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(7):774-803.

16. Polderman TJ, Gosso MF, Posthuma D, Van Beijsterveldt TC, Heutink P, Verhulst FC, Boomsma DI. A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence. *Acta Neurologica Belgica* 2006;106(4):191-207.

17. Seidman L, Biederman J, Monuteaux M, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109(2):252-265.

18. Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 2004;113(4):614-625.

19. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2006;6(1):18-30.

20. Bidwell LC, Willcutt EG, DeFries JC, Pennington BF. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;62(9):991-998.

21. Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schäfer U, Andreou P, Manor I, Marco R, Miranda A, Mulligan A, Oades RD, van der Meere J, Faraone SV, Rothenberger A, Banaschewski T. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010;51(2):210-218.

22. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Buitelaar J. Familial clustering of executive functioning in affected sibling pair families with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(4):385-391.

23. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(10):1242-1248.

24. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(11):1884-1890.

25. Schachar RJ, Crosbie J, Barr CL, Ornstein TJ, Kennedy J, Malone M, Roberts W, Ickowicz A, Tannock R, Chen S, Pathare T. Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(6):1076-1082.

26. Goos LM, Crosbie J, Payne S, Schachar R. Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(6):711-717.

27. Boonstra AM, Kooij JJS, 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. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147(3):397-402.

28. Altink ME, Rommelse NNJ, Slaats-Willemse DIE, Arias Vasquez A, Franke B, Buschgens CJM, Fliers EA, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J, Buitelaar JK. The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. In press.

29. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*2009;33(5):674-689.

30. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, Smalley SL. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(9):950-957.

31. Rommelse NN, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJ, Fliers E, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B. Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *American Journal of Human Genetics* 2008;83(1):99-105.

32. Doyle AE, Ferreira MA, Sklar PB, Lasky-Su J, Petty C, Fusillo SJ, Seidman LJ, Willcutt EG, Smoller JW, Purcell S, Biederman J, Faraone SV. Multivariate genomewide linkage scan of neurocognitive traits and ADHD symptoms: suggestive linkage to 3q13. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1399-1411.

33. Miller M, Hinshaw SP. Does childhood executive function predict adolescent functional outcomes in girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*. In press.

34. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ, Araguez N. Training of executive function in preschool children with combined attention deficit hyperactivity disorder: a prospective, controlled and randomized trial. *Revista de Neurologia* 2009;48(suppl 2):S119-S122.

35. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(2):177-186.