

Univerzita Karlova v Praze

1.lékařská fakulta

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



Cerebelární funkce u poruchy pozornosti s hyperaktivitou

Autoreferát disertační práce

MUDr.Michal Goetz

Praha 2014

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze a Akademie ved České republiky

Obor: Lékařská psychologie a psychopatologie

Predseda oborové rady: prof. MUDr. Jirí Raboch, DrSc.

Školicí pracoviště: Dětská psychiatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

Školitel: Doc. MUDr. Vladimír Hort, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1. ÚVOD.....	6
2. CÍLE A HYPOTÉZY	8
3. SOUBOR A METODIKA.....	9
4. VÝSLEDKY	12
4.1 ROZDÍLY MEZI SKUPINAMI A CHARAKTERISTIKY SKUPIN VE VÝKONU V CPT-II	12
4.2 MOZEČKOVÉ SYMPTOMY A JEJICH VZTAHY	12
4.3 BALANČNÍ VÝKON A JEHO VZTAHY.....	15
5. DISKUSE	19
CEREBELÁRNÍ SYMPTOMY	19
BALANČNÍ VÝKON.....	24
6. ZÁVĚR.....	29
7. LITERATURA	31
8. SEZNAM PUBLIKACÍ.....	31

Abstrakt

Cíl: Zjistit výskyt cerebellárních příznaků a balančních obtíží u dětí s poruchou pozornosti s hyperaktivitou (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) a otestovat vztah těchto parametrů s behaviorálními a kognitivními markery.

Metoda: 62-dětí s ADHD a 62 typicky se vyvíjejících dětí (typically developing, TD) bylo vyšetřeno pomocí klinické škály pro hodnocení ataxií International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), byla provedena série měření na elektronické nestabilní plošině, administrován Connors' Continuous Performance Test -II v.5 (CPT-II) a test Reyovy komplexní figury. Rodiče vyplnili screeningovou škálu psychiatrických příznaků (Child Symptom Inventory-4, CSI-4)

Výsledky: Děti s ADHD měly významně vyšší skóre cerebellárních příznaků ve srovnání s kontrolami. Skóre cerebellárních příznaků klesalo s věkem ve skupině s ADHD, u kontrol zůstávalo stabilní. U obou skupin byly cerebellární symptomy ve vztahu k závažnosti hyperaktivity-impulzivity; variabilitě reakčního času a vzestupu jeho variability s trváním testu. Více proměnných bylo ve vztahu k cerebellárním symptomům ve skupině s ADHD včetně omission errors a vzestupu variability reakčního času při změně intervalu mezi stimuly. Vyšší skóre cerebellárních příznaků predikovalo horší výkon v kopii Reyovy figury ve skupině ADHD a při analýze celého souboru. Vyšší skóre cerebellárních příznaků predikovalo horší výkon v reprodukci Reyovy figury v obou skupinách. Děti s ADHD měly celkově větší balanční amplitudu a méně se zlepšovaly ve srovnání s kontrolami. Horší skóre u všech balančních proměnných predikovalo vyšší variabilitu reakčního času jak u dětí s ADHD tak u kontrol. Nejistili jsme signifikantní vliv horšího balančního

výkonu na žádnou z fází testu Reyovy figury. Cerebellární symptomy byly v signifikantím vztahu s balančním výkonem. Závěr: Naše výsledky potvrzují význam cerebella v patofyziologii ADHD a poukazují na vztah motorických a kognitivních funkcí.

Klíčová slova: attention-deficit/hyperactivity disorder, Conner's Continuous Performance Test, cerebellum, rovnováha, variabilita reakčního času.

Abstract

Objective: To examine the presence of cerebellar symptoms and balance performance in ADHD and their association with behavioral markers of this disorder. Method: Sixty-two children with ADHD and 62 typically developing (TD) children were examined for cerebellar symptoms using the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS), underwent the testing of balance ability using the electronic balancing platform, Conners' Continuous Performance Test-II v.5 (CPT-II) and Rey Complex Figure test (RCFT) has been administered. Results: Children with ADHD had significantly more cerebellar symptoms compared with the TD children. Cerebellar symptom scores decreased with age in the ADHD group; in the TD group remained stable. In both groups, cerebellar symptoms were associated with parent rated hyperactive/impulsive symptoms, variability of response time standard error (RT-SE) and increase of response time standard error as the test progresses. More variables were associated with cerebellar symptoms in the ADHD group including omission errors, overall RT-SE and its increase for prolonged inter-stimulus intervals. Higher score of cerebellar symptoms predicted worse outcome in the reproduction of the RCFT in ADHD group, but not in TD group. Higher score of cerebellar symptoms predicted worse outcome in the recall of RCFT in both groups. Children with

ADHD showed higher overall balance amplitude in compare with controls. Worse outcome in balance test predisted an increase of variability of reaction time in both groups. Our analysis did not established any significant relationship between balance performance and RCFT. Cerebellární symptoms correlated with balance performance. Conclusions: Our results indicate a role for cerebellar impairment in the ADHD and highlight the importance of research into motor functions in children with ADHD.

Key Words: attention-deficit/hyperactivity disorder, Conner's Continuous Performance Test, cerebellum, reaction time variability

1. ÚVOD

Porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD; Hyperkinetická porucha) je nejčastější duševní poruchou v dětském věku, má tendenci k chronickému průběhu, zvyšuje riziko pro další onemocnění a přináší významné narušení kvality života (Biederman & Faraone 2005; Goetz *et al.* 2012) Její patofyziologie přesto není plně objasněna.

U dětí s ADHD velmi často zjišťujeme různé motorické obtže, jejich výskyt se odhaduje na 30-50% {Kadesjo:1998js} {Gillberg:2003vd} Mezi typické projevy patří poruchy rovnováhy, postižení jemné motoriky, mírně dysfunkční regulace svalového tonu, zhoršená koordinace pohybů, choreiformí dyskinézy a dysdiadochokinézu, označujeme je jako neurologické měkké příznaky (neurological soft signs, NSS) (Gustafsson *et al.* 2010) Několik autorů uzavírá, že typické NSS lze přisoudit mozečkové dysfunkci (Gustafsson *et al.* 2010 ; Keshavan *et al.* 2003; Venkatasubramanian *et al.* 2008; Thomann *et al.* 2009).

V posledních letech proběhlo jen málo studií, které by se přímo zaměřovaly na hodnocení mozečkových příznaků u ADHD. Jejich nálezy se však shodují ve zjištění vyššího skóre mozečkových příznaků u dětí s ADHD než u typicky se vyvíjejících dětí (Buderath *et al.* 2009; Ferrin & Vance 2011)

Strukturální a funkční abnormity jsou u ADHD nalézány nejen v oblasti

prefrontálního kortexu a bazálních ganglií, ale i dalších struktur CNS jako jsou thalamus, corpus callosum a nejnověji také cerebellum (Valera *et al.* 2007) To otevírá cestu hypotéze o vícečetných funkčních či minimálních morfologických abnormitách, které se projeví různými klinickými syndromy (Milham *et al.* 2013) Nejkonzistentnějšími zobrazovacími nálezy jsou především změny velikosti prefrontálního kortexu a cerebella (Valera *et al.* 2007) Mozeček se tak dostává do popředí jako významná kandidátní struktura léze u ADHD (Castellanos *et al.* 2006). Zároveň se ukazuje, že zmenšení mozečku přetrvává až do rané dospělosti na rozdíl od ostatních sledovaných struktur CNS, jejichž velikost se normalizuje během adolescence (Castellanos *et al.* 2002; Mackie *et al.* 2007)

Mozeček byl velmi dlouho považován za centrum zapojené převážně do řízení motoriky. Od konce 70. let však přibývá údajů poukazujících na jeho širší funkci. (Schmahmann & Sherman 1997) Studie u pacientů s jasně definovanou strukturální lézí i funkční zobrazení u zdravých osob prokázaly jeho četná zapojení do řízení kognitivních funkcí jako je přepínání pozornosti mezi úlohami, slovní pracovní paměť, exekutivní funkce, odhad času a emočních procesů (Riva & Giorgi 2000; Koziol *et al.* 2014) Právě tyto neuropsychologické parametry jsou považovány za základní deficity a potenciální endofentotypy (Castellanos *et al.* 2006)

Současné vývojové teorie kognice revidují původní místo prefrontálního kortexu jako ústřední regulační struktury již jsou ostatní oblasti podřízené (Koziol 2013). Obohacené o poznatky translačního výzkumu a evoluční hledisko, obrací pozornost k subkortikálním strukturám a významu motorického vývoje pro rozvoj kognitivních funkcí v ontogenezi. Ústřední postavení v těchto teoriích zaujímá mozeček, který disponuje enormní výpočetní kapacitou a je ideální strukturou pro integraci nejsložitějších informací, mezi něž patří pochopitelně kognice (Ito 2008). Neuroanatomické studie potvrzují strukturální podklady pro účast cerebella ve vyšších poznávacích funkcích a zobrazovací studie testují funkci mozečku v kognitivních paradigmatech (Bostan 2013) .

Proto považujeme za relevantní zjistit projevy cerebelární motorické dysfunkce u

ADHD a popsat vztah těchto manifestací k symptomovým doménám a kognitivním markerům, považovaným za kandidátní endofenotypy této poruchy (Castellanos *et al.* 2006)

2. CÍLE A HYPOTÉZY

Cílem předkládané práce je pomocí klinických a elektrofyziologických metod zjistit výskyt cerebellární patologie u dětí školního věku s ADHD a analyzovat vztahy mezi projevy poruchy mozečku a behaviorálními resp. kognitivními charakteristikami ADHD. Dosud nebyla publikována práce, která by k testu balančního výkonu použila nestabilní elektrofyziologickou plošinu, stanovení cerebellárních příznaků pomocí specifické mezinárodní klinické škály pro hodnocení ataxií jsme našli pouze v jedné studii (Buderath *et al.* 2009)

Testované nulové hypotézy jsou:

1. Děti s ADHD se neliší ve výskytu klinických cerebellárních symptomů od typicky se vyvíjejících dětí
2. Děti s ADHD se neliší v balančním výkonu od typicky se vyvíjejících dětí
3. Cerebellární symptomy nemají vliv na závažnost symptomů nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity
4. Balanční výkon nemá vliv závažnost symptomů nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity
5. Cerebellární symptomy výkon v Go/No-Go testu
6. Balanční výkon nemá vliv výkon v Go/No-Go testu
7. Cerebellární symptomy nemají vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce
8. Balanční výkon nemá vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce
9. Mezi cerebellárními symptomy a balančním výkonem není vztah

3. SOUBOR A METODIKA

Soubor: Celkem 104 dětí, europoidní rasy ve věkovém rozmezí 7 – 11 let, které doporučených pro podezření na ADHD vstoupilo do úvodní evaluace. Věkové rozpětí bylo zvoleno s ohledem na porovnatelnou vyšetřitelnost dětí kognitivními testy a zároveň relativní vývojovou koherenci. Děti byly vyšetřovány semistrukturovaným klinickým interview (prováděl hlavní řešitel studie (MG)) Administrována byla rodičovská verze screeningového dotazníku duševních poruch Child Symptom Inventory-4 (CSI-4) (Gadow & Sprafkin 2002). Je pojat jako komplexní screening behaviorálních poruch u dětí a proto upozorní i na riziko komorbidit. Dagnóza ADHD dle kritérií DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) byla potvrzena u 90 dětí. Vylučovací kritériia zahrnovala: mentální retardaci, tikové poruchy a jejich spektrum, neurologické onemocnění, specifické poruchy školních dovedností a poruchy autistického spektra, léčba atomoxetinem a dalšími farmaky používanými u behaviorálních poruch, kde by wash-out vyžadoval řadu týdnů, nebo by vedl k neúnosnému zhoršení stavu. Touto procedurou bylo dosaženo počtu 62 dětí s ADHD dle DSM-IV (55 chlapců, 7 dívek, průměrný věk byl 8,79 let, SD = 1,32). Z těchto dětí 56 (90,3 %) naplňovalo kritéria pro kombinovaný subtyp, 4 děti (6 %) pro nepozorný subtyp a hyperaktivně-impulzivní subtyp byl diagnostikován u 2 dětí (3 %). Komorbidními poruchami byly porucha opozičního vzdoru (ODD) u 35 dětí (56 %) a úzkostné poruchy u 4 dětí (6 %). Většina dětí (95 %) dosud nebyla exponována medikací. U těch, kteří byli před vstupem do studie léčeni methylfenidátem (v řádu týdnů), byl proveden wash-out 48 hodin pro methylfenidát krátkodobým účinkem a 72 hodin pro OROS formu. **Kontroly:** Soubor 62 typicky se vyvíjejících školních dětí párovaných s výzkumným souborem podle pohlaví a věku (+/-6 měsíců) (58 chlapců a 7 dívek: průměrný věk 8,79 let SD = 1,36) bez specifických poruch školních dovedností, poruch pozornosti, či projevů hyperaktivity a impulzivity. Rodiče vyplnili screeningový dotazník CSI-4. Hlavní řešitel (MG), pak také provedl stručné interview s vytipovanými dětmi, s cílem vyloučit děti u kterých by eventuálně nemusely být

údaje přesné. Po rozdělení do skupin dle věku a pohlaví byly děti vyzvány k hodu kostkou o účast ve studii a takto byl získán kontrolní soubor.

Vyšetření cerebellárních symptomů: Děti s ADHD i kontroly byly vyšetřeny pomocí klinické škály mozečkových příznaků International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) (P 1997), ICARS je 100bodová škála rozdělená do několika sekcí: posturální (balanční) deficity a odchylky chůze (maximální skóre je 34); poruchy v pohybech končetin (maximální skóre je 52); obtíže s řečí (maximální skóre je 8); a okulomotorické dysfunkce (maximální skóre je 6).

Elektrofyzilogické instrumentální balanční vyšetření: Děti s ADHD u kontroly podstoupily vyšetření na nestabilní plošině Phyaaction Balance která funguje na principu potenciometru. Výchylka plošiny se převádí do elektrického signálu a ten je zpracován softwarem. Na základě součtu plochy, která je ohraničena dráhou bodu kmitajícího od pomyslného středu a přímkou procházející středem, se vyhodnocuje schopnost udržet rovnováhu, tedy udržet plošinu vodorovně s podložkou. Menší plocha znamená lepší výkon. Každý subjekt podstoupil sérii pěti měření v latero-laterálním směru a pěti měření v antero-posteriorním směru, obojí trvající 3,5 minut.

Neuropsychologické vyšetření: Děti s ADHD i kontroly byly vyšetřeny počítačovým testem kontinuálního výkonu Conners' Continuous Performance Test - II (CPT-II) (Conners 2004) na stejném notebooku a v časovém rozmezí 9 -12 hodin dopoledne. Connersův test kontinuálního výkonu (CPT-II v.5) je často používanou verzí Go/No-Go testu, založeném na inhibičním paradigmatu, kdy má vyšetřovaná osoba zareagovat na stisknutí klávesy při expozici žádoucího podnětu (obrázek, písmeno) a nereagovat pokud se objeví podnět nežádoucí. Test poskytuje řadu měření senzomotorického a kognitivního výkonu jako: **Omissions**=opomenutí; **Commissions**=neadekvátní reakce; **HitRT**=průměrný reakční čas; **HitSE**=směrodatná odchylka reakčního času; **VarSE**=variabilita směrodatné odchylky (variability reakčního času ve vztahu k celkové směrodatné odchylce); **DPrime**=schopnost rozlišit mezi signálem a šumem; **Beta**=styl reakcí, vyšší skóre znamená důraz na vyhnutí se neadekvátní reakci; **Perseverations**=reakce objevující se <100 ms po stimulu; **HitRTBlock**=vývoj reakčního času v průběhu 6 bloků testu **HitSEBlock**=vývoj směrodatné odchylky RT v průběhu 6 bloků testu;

HitRTISI=vývoj reakčního času v reakci na změnu intervalu mezi stimuly (ISI; 1, 2 a 4 vteřiny); HitSEISI= vývoj směrodatné odchylky v reakci na změnu intervalu mezi stimuly

Vyšetření vizuoprostorové percepční organizace a paměti: Děti s ADHD i kontroly byly vyšetřeny pomocí Reyovy komplexní figury (Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT) Nejdříve provedly kopii předloženého obrázku pak jim byl vzorový obrázek i jejich kopie odebrány a po 3minutové pauze měly nakreslit figuru tak, jak si ji zapamatovaly.

Statistická analýza:

K redukci distorze způsobené odlehlými měřeními byla jak pro ICARS, tak pro balanční data použita Box-Coxova transformace s koeficientem $1/3$, to znamená, že vysvětlující proměnou v regresním modelu je třetí odmocnina skóre ICARS a stejně tak u balančních dat Balanční data byla analyzována metodou hlavních komponent, nejprve v rámci všech sloučených hodnot a pak separátně pro oba směry měření (LL, AP). S takto vzniklými proměnnými se postupovalo v další analýze.

Rozdíly mezi skupinami byly analyzovány pomocí standardního 2výběrového t-testu s použitím Welchovy aproximace stupňů volnosti. Effect size byl zhodnocen pomocí koeficientů Cohen d a Pearson r .

Síla vztahu mezi ICARS, balančních proměnných a behaviorálních markerů byla stanovena Spearmanovou metodou korelačních koeficientů (ρ) pro celkový soubor a separátně v jednotlivých skupinách (ADHD, kontroly).

Efekt ICARS a balančních proměnných na behaviorální markery s korekcí pro věk byl zhodnocen pomocí lineární regrese. Nejdříve byla provedena regresní analýza separátně pro skupinu ADHD a kontroly, pak v rámci analýzy celého souboru byl efekt třetí odmocniny ICARS a získaných balančních proměnných proveden s korekcí pro vliv věku a skupiny. Dále byl v regresním modelu testován vliv porodní hmotnosti, gestačního věku a perinatální zátěže .

4. VÝSLEDKY

4.1 Rozdíly mezi skupinami a charakteristiky skupin ve výkonu v CPT-II

Skupina dětí s ADHD se lišila od kontrol ve skóre všech sledovaných symptomů i proměnných CPT s výjimkou commission errors, detectability (δ) a Hit-SE-Block.

Korelační analýza pomocí Spearmanových koeficientů ukázala rozdíly ve vztahu mezi proměnnými v závislosti na skupině. Omissions byly pozitivně vztaženy k průměrnému reakčnímu času (Hit-RT) ($\rho = 0,34, p < 0,05$) v ADHD skupině, ale ne u kontrol. Dále, opatrnější styl reakce (β) pozitivně koreloval s Hit-RT ($\rho = 0,31, p < 0,05$) a inkonzistencí výkonu (Hit-SE, $\rho = 0,50, p < 0,05$) u ADHD, ale ne v kontrolní skupině (Hit-RT, $\rho = -0,17, p = NS$ a Hit-SE, $\rho = 0,19, p = NS$).

Konečně u dětí s ADHD, na rozdíl od kontrol, opatrný styl reakce (β), tedy preferující přesnost před rychlostí pozitivně koreloval s inkonzistencí reakce a růstem reakční doby při změně intervalu mezi stimuly (Hit-SE-ISI, $\rho = 0,33, p < 0,05$; Hit-RT-ISI, $\rho = 0,32, p < 0,05$). Detectability (D-Prime, δ) ve skupině ADHD pozitivně korelovala s omission errors ($\rho = 0,29, p < 0,05$), commission errors ($\rho = 0,76, p < 0,05$), negativně s průměrným reakčním časem (Hit-RT, $\rho = -0,25, p < 0,05$) a opatrným stylem řešení testu (β) ($\rho = 0,29, p < 0,05$). Naproti tomu u kontrol pozitivně korelovala pouze s commissions ($\rho = 0,70, p < 0,05$) a negativně s reakční dobou (Hit-RT, $\rho = -0,67, p < 0,05$).

4.2 Mozečkové symptomy a jejich vztahy

Mozečkové příznaky a diagnóza ADHD

Děti s ADHD vykazovaly vyšší skóre cerebellárních symptomů, ve srovnání s typicky se vyvíjejícími dětmi ($p < 0,01$) (Tabulka 1). Nejčastějšími byly symptomy ze subškály dekompozice pohybů a dysymetrie, následovány poruchami stoje (rovnováhy ve stoji) a chůze.

Skóre se měnilo s věkem, ale signifikantně pouze u dětí s ADHD ($\rho = -0,341, p < 0,01$). V této skupině bylo průměrné skóre mozečkových příznaků 4,5 bodu u

7letých dětí a klesalo až na 2,14 bodu u 11 letých dětí s ADHD. V kontrolním souboru bylo cerebellární skóre nízké již u 7 letých (1,57 bodu) a zůstávalo v podstatě stabilní napříč věkovými skupinami (1,43 bodu u 11 letých).

Mozečkové příznaky a skóre symptomů ADHD dle hodnocení rodiči

Signifikantní korelace mezi skóre mozečkových příznaků a celkovým skóre příznaků ADHD ($\rho = 0,41, p < 0,05$) a obou subškál (škála nepozornosti (Inattentive, IA; $\rho = 0,42, p < 0,05$; škála hyperaktivity-impulzivity (Hyperactive-impulsive, HI; $\rho = 0,42, p < 0,05$) byly zjištěny při analýze celkového souboru. U kontrol korelovalo skóre mozečkových symptomů s celkovým skóre příznaků ADHD ($\rho = 0,26, p < 0,05$) a skóre hyperaktivity-impulzivity ($\rho = 0,26, p < 0,05$). Ve skupině ADHD nebyly pomocí Spearmanovy korelační analýzy zjištěny signifikantní vztahy s mozečkovým skóre. V regresní analýze, vzestup cerebellárních symptomů predikoval vzestup skóre hyperaktivity-impulzivity ve skupině ADHD ($cft = 6.80, p < 0,05$) stejně jako u kontrol ($cft = 9.43, p = 0.05$) a při analýze celého souboru (po korekci na vliv věku a skupiny) ($cft = 8.07, p < 0.01$).

Mozečkové příznaky a výkon v CPT-II v.5

Spearmanova korelační analýza odhalila signifikantní vztahy mezi skóre cerebellárních symptomů a variability reakčního času, jak u dětí s ADHD (Hit-SE, $\rho = 0,35, p < 0,01$; Var-SE, $\rho = 0,31, p < 0,05$) tak ve skupině typicky se vyvíjejících dětí (Hit-SE $\rho = 0,25, p < 0,05$; Var-SE $\rho = 0,32, p < 0,05$). Navíc ve skupině ADHD mozečkové skóre korelovalo s omission errors ($\rho = 0,28, p < 0,05$). U kontrol byla zjištěna pozitivní korelace mezi mozečkovými příznaky a růstem reakční doby s trváním testu (Hit-RT-Block, $\rho = 0,28, p < 0,05$) a růstem její variability s trváním testu (Hit-SE-Block, $\rho = 0,37, p < 0,01$). Tabulka 2 ukazuje regresní koeficienty které odhadují efekt vzestupu třetí odmocniny ICARS o 1 bod na každou z uvedených behaviorálních proměnných. Nejvíce konzistentní je vliv na variabilitu reakční doby (Hit-SE) a její růst s trváním testu (Hit-SE-Block). Tyto vztahy platily jak ve skupině ADHD, tak i kontrol (po korekci pro věk) i při analýze celkového souboru (při korekci pro efekt věku a skupiny). Navíc, ve

skupině ADHD, vzestup mozečkového skóre signifikantně predikoval vzestup variability směrodatné odchylky reakčního času (Var-SE) a vzestup směrodatné odchylky reakčního času se změnou intervalu mezi stimuly (Hit-SE-ISI). Největší efekt měl vzestup mozečkových příznaků na omission errors ve skupině ADHD, tento vztah nebyl zachycen u kontrol. Vzestup skóre mozečkových příznaků mělo signifikantně rozdílný vliv ve skupině ADHD ve srovnání s kontrolami u proměnné omission errors ($p = 0,025$), u Hit-ISI byl naznačen trend ($p = 0,064$).

Mozečkové příznaky, vizuoprostorový výkon a paměť

Obě fáze testu pomocí Reyovy komplexní figury byly v signifikantním vztahu se skóre mozečkových symptomů (Kopie $\rho = -0,26$, $p = 0,0029$; Reprodukce $\rho = -0,42$, $p < 0,01$) při analýze celého souboru. Separátní analýza skupin ukázala naznačený negativní trend ve skupině ADHD pro Reprodukci ($\rho = -0,22$, $p = 0,0895$) zatímco ve skupině kontrol byl tento vztah signifikantní ($\rho = -0,38$, $p = 0,0025$). Výkon v testu RCF byl v negativním vztahu s věkem, ve skupině ADHD ($\rho = -0,27$, $p = 0,0367$) a v rámci analýzy celého souboru ($\rho = -0,21$, $p = 0,0176$) ale jen pro fázi reprodukce figury. V regresní analýze byl prokázán signifikantní efekt vzestupu třetí odmocniny mozečkových příznaků na zhoršení výkonu v kopii figury pro skupinu ADHD ($cft = -11,8284$, $p = 0,0351$) při kontrole na věk, a v rámci analýzy celého souboru při kontrole na efekt věku a skupiny ($cft = -6,7484$, $p = 0,0348$). Pro reprodukci byly signifikantní vztahy prokázány pro kontroly ($cft = -12,2111$, $p = 0,0052$) u skupiny ADHD byl naznačen trend ($cft = -10,1568$, $p = 0,0549$) při kontrole na vliv věku. V rámci analýzy celkového souboru s kontrolou na efekt věku a skupiny byl vztah signifikantní ($cft = -10,2705$, $p = 0,0025$).

Mozečkové příznaky, ADHD, porodní váha, gestační věk a porodní zátěž

Nezjistili jsme signifikantní rozdíly v porodní váze, gestačním věku mezi skupinami. Zahrnutí porodní váhy a gestačního věku do regresních modelů nezjistilo signifikantní vztahy mezi symptomy ADHD, proměnnými CPT-II a mozečkovými příznaky.

4.3 *Balanční výkon a jeho vztahy*

Balanční výkon a diagnóza ADHD

Děti s ADHD měly horší balanční výkon v laterolaterálním (LL) směru již od prvního měření. V anteroposteriorním (AP) směru byly rozdíly méně výrazné a skupiny se začaly odlišovat až od čtvrtého měření.

Analýzou v rámci sloučených balančních dat jsme získali dvě hlavní komponenty vysvětlující přes 75 % původní informace. První hlavní komponentu lze definovat jako třetí odmocninu aritmetického průměru všech hodnot balančních měření (LL a AP), vysvětluje 55 % původní informace a označili jsme ji MeanBal. Lze ji také definovat jako celkový balanční výkon. Děti s ADHD mají signifikantně ($p < 0,01$) větší hodnoty MeanBal ve srovnání s kontrolami.

Vzhledem k odlišným průběhům měření v LL směru a AP směru, jsme provedli i separtátní analýzu dat z obou směrů měření. V každém souboru dat (LL a AP) jsme získali dvě proměnné, jedna je opět definována jako třetí odmocnina aritmetického průměru všech hodnot balančních měření (MeanLL, MeanAP), druhá vyjadřuje trend hodnot balance v průběhu pěti měření, pro názornost jsme ji označili UnimprLL resp. UnimprAP. je definována jako kontrast mezi váženým průměrem prvních dvou měření a váženým průměrem posledních tří měření. Nízkou hodnotu této komponenty mají děti, které měly velkou hodnotu prvních měření a nízkou posledních měření. Skupina dětí s ADHD se od kontrol v hodnotách těchto proměnných výrazně lišila, tedy zlepšovaly se méně než kontroly.

Vztah celkového balančního výkonu (MeanBal) a behaviorálních markerů ADHD

Zjistili jsme, že celkový balanční výkon má konzistentní vztah k proměnným popisujícím variabilitu reakcí v testu CPT-II. Středně silné signifikantní korelace u obou skupin byly zjištěny se směrodatnou odchylkou reakčního času (Hit-SE), a variabilitou reakčního času (Var-SE) v testu CPT u obou skupin. U dětí s ADHD navíc s horší konzistencí reakce při změně intervalu mezi stimuly. Korelace se výrazně zesílí pokud je analyzován celý soubor. Zároveň je patrný vztah s Omission errors, ve skupině ADHD je však pouze naznačen trend. Korelace se symptomy

ADHD byla zjištěna jen při použití většího počtu dat, tedy při analýze celého souboru.

V regresní analýze jsme zjistili, že zhoršení celkového balančního výkonu povede ke vzestupu proměnných popisujících stabilitu výkonu v CPT-II (Hit-SE, Var-SE) a to v obou skupinách. U kontrol navíc vidíme, že se zhoší i jejich výkon s trváním testu (HitRTBlock, HitSEBlock). Tedy ty děti, které mají horší balanční výkon, jsou zároveň těmi, které se s postupem testu zpomalí, a budou reagovat inkonzistentně. Tento vztah je zvláště patrný při analýze celého sloučeného souboru s kontrolou pro vliv věku a skupiny. Při použití tohoto modelu se také ukázalo, že se zhoršujícím se celkovým balančním výkonem roste i skóre hyperaktivity impulzivity dle hodnocení rodiči.

Vztah celkového balančního výkonu v LL směru (MeanLL) a behaviorálních markerů ADHD

Podobně jako při analýze všech sloučených měření (MeanBal) byl i při této separátní analýze celkový horší výkon v LL směru ve vztahu k proměnným popisujícím variabilitu reakčního času CPT-II. Slabší až středně silné korelace byly zjištěny u obou skupin zvláště pro variabilitu reakčního času (Var-SE) a pro směrodatnou odchylku reakčního času (Hit-SE). Vztahy výrazně zesílily pokud byl analyzován celý sloučený soubor. Zde se také ukázal vztah s balančního výkonu s celkovým skóre symptomů ADHD a ODD dle hodnocení rodičů a zejména s jednotlivými subškálami pro nepozornost (IA) a hyperaktivitu-impulzivitou (HI).

V regresní analýze jsme zjistili, že zhoršení celkového balančního výkonu povede k vzestupu proměnných charakterizujících inkonzistenci reakcí v CPT-II (Hit-SE, Var-SE) a to v obou skupinách. U kontrol navíc vidíme i souvislost s parametry popisujícími zpomalování reakcí a zvýšení inkonzistence s trváním testu (HitRTBlock, HitSEBlock). Tento vztah je zvláště patrný při analýze celého sloučeného souboru s kontrolou pro vliv věku a skupiny. Při použití tohoto modelu se také ukázalo, že se zhoršujícím se celkovým balančním výkonem roste i skóre hyperaktivity impulzivity dle hodnocení rodičů.

Vztah celkového balančního výkonu v AP směru (MeanAP) a behaviorálních markerů ADHD

Při separátní korelační analýze balančního výkonu v AP směru a proměnných v CPT-II, jsme našli pouze slabší vztah s parametrem HiSEISI, který označuje růst směrodatné odchylky reakčního času v souvislosti se změnou intervalu mezi podněty, u skupiny ADHD. Při analýze sloučeného souboru vystoupily více do popředí vztahy mezi balančním výkonem a parametry inkonzistence reakcí v CPT-II (Hit-SE,VarSE), ale také s parametry ukazujícími zpomalení reakcí v průběhu testu (HitRtBlock) a celkově pomalejší reakcí na podněty (HitRT). S tím souvisí i zjištěný vztah mezi balančním výkonem a opatrnějším stylem řešení testu CPT-II, kdy testovaný preferuje vyhnout se commission errors, tedy unáhlených reakcí na non-target a záměrně se zpomaluje (Beta). Dále jsme zjistili vztah proměnné MeanAP a zpomalení při změně intervalu mezi stimuly v CPT-II (HitRTISI) a omission errors, tedy chyb, kdy nestihne zareagovat na adekvátní podnět. U proměnné MeanAP se také ukázaly poměrně konzistentně vztahy s příznaky ADHD, a to jak v rámci celého souboru, kde byly korelace silné, ale také při analýze jednotlivých skupin (ačkoliv u ADHD skupiny byl naznačen pouze trend).

V regresní analýze jsme nezjistili, signifikantní vliv zhoršení AP balančního výkonu na vzestup markerů CPT-II, ani vzestup symptomů ADHD (tab 9). Lze si pouze všimnout trendů, které naznačují, že celkové zhoršení balance v AP směru může vést k vzestupu proměnných popisujících inkonzistenci reakcí (HitSE, HitSEBlock) a také k zvýšení skóre hyperaktivity a impulzivity, dle hodnocení rodiči.

Vztah tendence balančního výkonu v průběhu měření v LL směru (UnimprLL) a behaviorálních markerů ADHD

V regresní analýze jsme zjistili vztah mezi vzestupem UnimprLL a větší tendencí reagovat opatrněji v CPT-II (Beta) a zpomalením při změně intervalu mezi podněty (HitRTISI).

Vztah tendence balančního výkonu v průběhu měření v AP směru (UnimprAP) a behaviorálních markerů ADHD

Zjistili jsme, že průběžné nezlepšování v balančním testu při AP směru signifikantně koreluje s variabilitou reakčního času při změně intervalu mezi podněty (ISI) v CPT-II (HitSEISI) ve skupině ADHD (tab 12). Při analýze celého souboru se ukázaly vztahy s proměnnými které popisují celkovou variabilitu výkonu (HitSE,VarSE), a její růst při změně ISI (HiSEISI), celkově pomalejším reakčním časem (HiRT) a jeho zpomalením při změně ISI (HitRTISI), dále s omission errors, opatrnějším stylem reakcí (Beta) a tendencí ke stereotypním reakcím (Perseverations). Dále jsme zjistili korelace mezi touto balanční proměnnou a symptomy ADHD, jak celkovými tak specifickými subskóry pro nepozornost (IA) a hyperaktivitu a impulzivitu (HI) a to jak při analýze v rámci skupin tak i celého souboru. Stejně tak se ukázaly vztahy se symptomy poruchy opozičního vzdoru (ODD).

V regresní analýze jsme zjistili vztah mezi vzestupem UnimprAP a vyšší variabilitou reakčního času (VarSE) a to jak při separátní analýze skupiny ADHD s kontrolou pro vliv věku, tak v rámci celého souboru s kontrolou na efekt věku a skupiny. Při analýze skupiny ADHD byl navíc zjištěn vztah k vzestupu inkonzistence reakčního času při změně ISI. Vzestup UnimprAP také predikoval růst celkového skóre symptomů ADHD a skóre jednotlivých subškál (IA,HI), stejně jako vzestup symptomů poruchy opozičního vzdoru (ODD)

Vztah balančního výkonu mozečkových symptomů a vizuoprostorových a paměťových funkcí

Signifikantní negativní slabé korelace mezi skóre v testu komplexní figury a výkony v balančních testech byl zjištěn při analýze celého souboru s výjimkou proměnné UnimprLL. Konzistentní negativní korelace jsme našli mezi cerebellární symptomy a fází reprodukce v testu Reyovy figury.

Regresní analýzou jsme zjistili, že vzestup skóre mozečkových příznaků jasně predikoval zhoršení výkon v reprodukci Reyovy figury. Pouze naznačené trendy jsme pro vliv balančních proměnných na výkon testu komplexní figury Konkrétně vzestup proměnných MeanLL a UnimprAP predikoval horší výkon v kopii figury.

Vztah balačního výkonu a skóre cerebellárních příznaků

Zjistili jsme, že skóre mozečkových příznaků bylo v silném vztahu s celkovým balančním výkonem jak v rámci analýzy skupin, tak celého souboru, s výjimkou pro MeanAP ve skupině kontrol. Signifikantní korelace s proměnnými charakterizujícími nezlepšování v průběhu balančního vyšetření jsme zjistili v rámci analýzy celého souboru

5. DISKUSE

Naše studie zkoumala výskyt cerebelárních příznaků a balančních problémů u dětí s ADHD a jejich vztah k symptomům ADHD a vybraným kognitivním parametrům jejichž odchylky jsou s touto poruchou spojovány.

5.1 Cerebelární symptomy

Zjistili jsme signifikantně vyšší výskyt mozečkových symptomů u dětí s ADHD v porovnání s typicky se vyvíjejícími (typically developing, TD) dětmi. Naše výsledky jsou konzistentní se současnou velkou studií u dětí a adolescentů s ADHD (Ferrin & Vance 2011). Její autoři našli významné rozdíly ve skóre neurological soft signs (NSS) včetně mozečkových symptomů mezi kontrolami a skupinou s ADHD, i pokud byly výsledky kontrolovány o vliv IQ a pohlaví. Dále identifikovali práh, kde skóre NSS spolehlivě diferencovalo mezi skupinami a mohlo by tedy sloužit jako pomůcka při klinické diagnostice (Ferrin & Vance 2011).

Dosud jedinou studií, která pracovala se stejnou škálou pro hodnocení ataxií (ICARS) jakou jsme použili v našem výzkumu, byla menší studie porovnávací známky cerebelární dysfunkce mezi dětmi s ADHD a dětmi s jasnou lézí mozečku

(Buderath *et al.* 2009). Zjistili mnohem menší skóre ICARS (1,5, interval 0 – 10) ve srovnání s naší studií (3,17, interval 0 - 14). Tento rozdíl lze vysvětlit několika rozdíly v souborech. V naší studii jsme popsali negativní korelaci mezi věkem a cerebelárními symptomy u dětí s ADHD. Průměrné skóre ICARS bylo 4,5 u 7letých a klesalo na 2,13 u 11 letých. Zatímco průměrný věk našeho souboru byl 8,79, v porovnávané studii to bylo 12,3 let (Buderath *et al.* 2009). Vliv věku byl zjištěn i ve výše zmíněné studii (Ferrin & Vance 2011), kde nižší věk predikoval vyšší skóre. Dále, Buderath *et al.* zkoumali soubor pouze o 10 subjektech, což patrně nelze považovat za reprezentativní. Konečně, bylo zjištěno že metylfenidát zlepšuje motorické funkce, včetně rovnováhy, což je jedna z položek ve škále ICARS (Rubia *et al.* 2003; Leitner *et al.* 2007). Zatímco naprostá většina pacientů v našem souboru byla farmakonaivní a zbytek podstoupil dostatečný wash-out, v porovnávané studii byly děti léčeny methylfenidátem i v průběhu studie (Buderath *et al.* 2009). Bez expozice medikamentům byly i děti ve shora diskutované velké australské studii, jejichž nálezy korespondují s našimi (Ferrin & Vance 2011).

V předchozí studii u dětí s kombinovaným subtypem ADHD bylo zjištěno, že strukturální cerebelární abnormality vysvětlovaly významné procento variability ve skóre symptomů nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity, dle hodnocení rodiči (Bledsoe *et al.* 2011). V naší studii jsme ve skupině ADHD zachytili pouze trend směřující k signifikantnímu efektu pro symptomy nepozornosti ($p = 0,6$); nicméně vztah byl signifikantní ve skupině kontrol. Usuzujeme, že nepozornost jakožto heterogenní funkce, je u ADHD podložena různorodým substrátem neurologických mechanismů s různým vlivem eventuální cerebelární dysfunkce. Proto mohou být její vztahy ve skupině s ADHD mnohem složitější, a analýza vztahu symptomů nepozornosti a cerebelárního skóre vyžaduje větší soubor. Správnost této úvahy jsme potvrdili zjištěním, že při analýze celého souboru jsme našli signifikantní středně silné korelace mezi skóre mozečkových symptomů a symptomy ADHD, jak pokud jde o celkové skóre, tak i pro dílčí subškály.

V kontrastu ke skóre nepozornosti vzestup cerebelárního skóre konzistentně predikoval vyšší závažnost hyperaktivity/impulzivity a to jak při analýze celého souboru, tak i v jednotlivých skupinách (ADHD, TD). Impulzivita byla tradičně

považována za deficit inhibiční kontroly (Barkley 1997), nicméně nově jsou jako její substrát uvažovány i poruchy časování a řazení aktivit (Rubia *et al.* 2009; Valera *et al.* 2010). Tyto funkce vyžadují komplexní soubor příslušných regulačních mechanismů, rozložených do různých oblastí mozku, včetně prefrontálního a parietálního kortexu, předního cingula, suplementární motorické arey, dominantní roli zde hrají bazální ganglia a mozeček (Rubia *et al.* 2009).

Naše analýza neodhalila žádné vztahy cerebelárního skóre a poruchy opozičního vzdoru dle škály CSI-4, ať už v rámci analýzy skupin, nebo celého souboru. To by mohlo znamenat, že dysfunkce těch oblastí mozečku, které postihujeme škálou ICARS, jsou těsněji spjaty spíše s kognitivními než afektivními procesy..

Fakt, že jsme nenašli konzistentní vztah mezi cerebelárními symptomy a skóry nepozornosti resp. hyperaktivity/impulzivity ve skupině s ADHD, koresponduje s výsledky australské studie, NSS u dětí adolescentů s ADHD (Ferrin & Vance 2011). Její autoři uzavírají, že subtilní neurologická dysfunkce, jež je zachytitelná klinickým neurologickým vyšetřením je spíše vztažena k jemnějším kognitivním parametrům ADHD detekovatelným neuropsychologickými testy, spíše než k doménám jádrových příznaků (Ferrin & Vance 2011). To odpovídá našim nálezům, že mozečkové příznaky korelují s několika proměnnými v CPT-II a to při analýze obou skupin. Nicméně, profil těchto vztahů se mezi skupinami v některých aspektech lišil.

Ve skupině bylo výrazně více proměnných vztaženo k mozečkovým symptomům. Signifikantí vztahy byly zjištěny s Omission errors (nezareagování na žádoucí podnět), parametry celkové inkonzistence reakcí (RT-SE, Var-SE) stejně jako zhoršování konzistence reakcí s trváním testu (HitSEBlock), a také vzestup inkonzistence při změně intervalu mezi stimuly (HitSEISI). Celkově tedy převažují proměnné popisující variabilitu reakčního času. To je konzistentní s nálezem z fMRI studie, kdy menší aktivita cerebella u dětí s ADHD korelovala s menší přesností výkonu v Go/No-Go testu (Durston *et al.* 2007).

Bylo formulováno několik hypotéz vysvětlujících neurologickou podstatu

variability reakčního času u jedinců s ADHD, zahrnují jako poruchy kortikálních tak subkortikálních struktur (Sergeant 2000; Halperin & Schulz 2006). Vyšší variabilita byla zjištěna u pacientů s lézí prefrontálního kortexu (Stuss 2003), bazálních ganglií (Spencer & Ivry 2005) a také cerebella (Spencer 2003). Ve funkční zobrazovací studii se ukázalo, že vyšší variabilita výkonu je u dětí s ADHD ve vztahu k aktivaci premotorických okruhů, zatímco u zdravých využití těchto okruhů naopak korespondovalo s konzistentním výkonem (SIMMONDS *et al.* 2007). U dětí s ADHD došlo ke zlepšení konzistence výkonu při aktivaci prefrontálních oblastí (Suskauer *et al.* 2008). Prefrontální kůra, jejíž aktivace poukazuje na vědomou kontrolu reakcí se zapojuje při detekci selhávání. V případě Go/No-Go testu to je v případě, že vyšetřovanému se nedaří zastavit reakci při expozici neadekvátního stimulu. Automatická kontrola, jenž se vyvíjí procesem učení, je jednou z klíčových funkcí cerebella (Koziol & Lutz 2013). Význam asociativního učení a rozvoj automatické kontroly vedoucí ke konzistentnímu výkonu byl již u Go/No-Go testů popsán (Verbruggen & Logan 2008). Lze tedy uvažovat, že dysfunkce struktur CNS, významných pro učení povede k nevyrovnanému výkonu, protože se vzorce, které reakci řídí, nebudou optimalizovat (Verbruggen & Logan 2008).

Neuroanatomické studie odhalily přímé spojení mezi ventrálními a dorzálními částmi mozečkového nucleus dentatus a pre-motorickou a pre-supplementární motorickou oblastí frontální kůry (Dum 2002; Küper *et al.* 2011), tedy právě těch oblastí, které byly popsány jako významné pro stabilní výkon v Go/No-Go testech (Simmonds *et al.* 2007). Cerebelární deficit u dětí s ADHD tak může vést k poruše funkce premotorických okruhů a přispívat k inkonzistentnímu výkonu, jak jsme pozorovali v naší studii. S tím zároveň souvisí i náš další nález trendu ve vztahu skóre mozečkových příznaků a opatrnému stylu reakcí; preference přesnosti před rychlostí (Beta) je známkou vědomé kontroly zapojované jako kompenzatorní mechanismus při selhávání sensorimotorických okruhů (Simmonds *et al.* 2007). Vzestup mozečkového skóre predikoval vzestup proměnné Beta.

Náš nález, že skóre cerebelárních symptomů predikovalo vzestup inkonzistence reakční doby při změně intervalu mezi stimuly u dětí s ADHD, ale ne u kontrol, koresponduje se závěry nedávné zobrazovací studie (Durston *et al.* 2007). Největší

rozdíl ve výkonu v Go/No-Go testu mezi pacienty s ADHD a kontrolami se projevil pokud se měnil časový rozestup mezi stimuly, zobrazovací paralelou tohoto zjištění byla nižší aktivita mozečku u jedinců s ADHD ve srovnání s kontrolami (Durston *et al.* 2007).

Zjistili jsme, že mozečkové příznaky byly ve vztahu se vzestupem omission errors ve skupině ADHD, ale ne u kontrol. Navíc, síla vztahu mezi těmito dvěma proměnnými se mezi skupinami signifikantně lišila, jak jsme zjistili při testu interakce mezi skupinami a třetí odmocninou ICARS. K vysvětlení tohoto vztahu je třeba shromáždit několik dalších výsledků. V korelační analýze jsme zjistili významný rozdíl ve vztahu omission errors a symptomy ADHD při porovnání skupin. U typicky se vyvíjejících dětí korelovaly omissions se skóre hyperaktivity-impulzivity, ale ne nepozornosti, zatímco u dětí s ADHD korelovaly s oběma clustry jádrových symptomů.

Dále, pokud se podíváme na korelace mezi proměnnými v testu CPT-II, ukáže se, že omission errors silně korelovaly ($\rho = 0,7$; $p < 0,05$) s opatrným stylem reakcí (Beta). Lze tedy usoudit, že omissions ve skupině kontrol připadají na vrub vědomé snahy vyhnout se impulzivní reakci. Naproti tomu ve skupině s ADHD, reflektují omissions navíc i projevy výrazné nepozornosti. Navrhujeme tedy vysvětlení, že porucha pozornosti se vyskytuje až od určité vyšší míry mozečkového postižení, které je u ADHD vyjádřeno vyšším skóre na škále ICARS, zatímco hyperaktivita-impulzivita může být detekována již při méně závažném postižení cerebella.

Úloha mozečku v regulaci pozornosti byla diskutována u pacientů s definovanou lézí této struktury (Schmahmann & Sherman 1997). Navíc se ukázalo, že stimulace vermis cerebella pomocí repetitivní transkraniální magnetické stimulace vedla ke zlepšení v testech pracovní paměti, ale také k redukci omission errors v Go/No-Go testu (Demirtas-Tatlidede *et al.* 2010). Typ pozornosti který zprostředkovává lze vyjádřit jako postupné generování očekávání sensorického podnětu, což je nezbytný předpoklad plynulého průběhu řady kognitivních procesů (Ghajar & Ivry 2009). V CPT-II je tento typ pozornosti naprosto klíčový. Pokud mozečková

regulace funguje správně, může být nastavení pozornosti proaktivní, spíše než reaktivní, a výkon bude méně variabilní (Ghajar & Ivry 2009).

5.2 Balanční výkon

U skupiny s ADHD jsme prokázali výrazně horší schopnost udržet dynamickou rovnováhu, ve srovnání s typicky se vyvíjejícími dětmi. Nejen že děti s ADHD měly celkově vyšší amplitudu a to v obou směrech měření, ale také se v průběhu měření dokázaly méně zlepšovat. Balanční plošina zatím v žádné studii u ADHD použita nebyla, nicméně již několik výzkumů rovnováhy u dětí s touto poruchou provedeno bylo (Buderath *et al.* 2009; Ghanizadeh 2011; Konicarova *et al.* 2014). Při porovnání dětských pacientů s ADHD s dětmi s mozečkovou lézí se ukázaly sice menší, přesto evidentní potíže s udržením rovnováhy při dynamické posturografii (Buderath *et al.* 2009). Zkomplikování balačních zkoušek vyřazením některého z kontrolních systémů (například zraku), rozdíly mezi dětmi s ADHD a kontrolami ještě zvýrazní (Buderath *et al.* 2009; Konicarova *et al.* 2014). V naší studii jsme prováděli balanční vyšetření v zátěži při použití nestabilní plošiny, což značně zvyšuje nároky na integraci informací a rychlou adaptaci. Rozdíly mezi skupinami byly proto značné.

Poruchy rovnováhy jsou také nalézány u dyslexie, nicméně se ukázal zajímavý fakt, že u dětí s komorbiditou ADHD a dyslexie byly poruchy spíše ve vztahu symptomům ADHD, než ke schopnosti čtení (Rochelle *et al.* 2008). Naproti tomu v nedávné studii u významného souboru 103 dětí nebylo zjištěno, že by symptomy ADHD predikovaly některé známky balančních obtíží, tento vztah byl však prokázán pro komorbiditu jako je porucha opozičního vzdoru a úzkostné poruchy. Může být tedy horší balanční schopnost pacientů s ADHD v naší studii také připsána spíše komorbidní poruše opozičního vzdoru, která se vyskytovala u 56 % dětí v našem souboru?

V korelační analýze v rámci celkového souboru sice vyšel vztah mezi průměrným balančním výkonem (MeanBal) a skóre ODD, ale korelace s celkovým skóre ADHD a subškálami pro nepozornost a hyperaktivitu/impulzivitu byly silnější (ODD rho = 0,24, p = 0,008; ADHD total rho = 0,32, p < 0,001; IA rho = 0,36, p < 0,001; HI rho = 0,39, p < 0,001). Při separátní analýze proměnné celkový výkon v LL směru

(MeanLL) byly výsledky korelační analýzy obdobné. V AP směru se však ukázal vztah s ODD i v rámci skupiny ADHD.

Regresní analýzou jsme zjistili, že horší balanční výkon konzistentně predikuje vzestup symptomů hyperaktivity-impulzivity, ale ne ODD s výjimkou proměnné UnimprAP, která značí nezlepšování se v AP směru. Tato proměnná ovšem zároveň predikovala vzestup symptomů ADHD celkově i v subškálách. Naše výsledky tedy většinou poukazují na vztah balančního výkonu a symptomů ADHD (hyperaktivity-impulzivity), nicméně v menší míře na vztah s ODD také. Tento náš nálezkoresponduje s výsledky současné studie u souboru chlapců s ADHD, kdy byly nalezeny středně silné korelace balančních obtíží (dle vyšetření vybranými položkami klinické škály pro NSS, Physical and Neurological Examination for Soft Signs Scale - PANESS) jak se symptomy hyperaktivity-impulzivity, tak i s obtížemi s chováním dle Connersovy škály (Konicarova *et al.* 2014).

Zjištěný vztah mezi balančními obtížemi a symptomy ADHD, zejména hyperaktivity/impulzivity, včetně naznačených vztahů s obtížemi s chováním, v našem případě příznaků poruchy opozičního vzdoru, koresponduje s replikovanými nálezy strukturálních zobrazovacích studií u ADHD (Valera *et al.* 2007). Jak už jsme uvedli, nejčastější objemová odchylka je u ADHD nalézána v oblasti vermis, jehož zadní část zároveň patří do oblasti tzv. limbického cerebella, přední a střední část potom do neocerebella (Castellanos *et al.* 1996; Mostofsky *et al.* 1998; Mackie *et al.* 2007; Stoodley & Schmahmann 2010).

Vermis, který je centrálně uloženou součástí paleocerebella, se účastní na regulaci svalového napětí a ve spolupráci archicerebellem se podílí na regulaci rovnováhy. Dysfunkce v jedné z těchto cerebelárních oblastí se projeví balančními obtížemi (Winter 1995). Je tedy možné, že neurovývojové postižení vermis je společným podkladem poruch rovnováhy a behaviorálních obtíží (Rochelle *et al.* 2008). Zároveň mohou být abnormality vermis zodpovědné za symptomy ADHD, tak i za symptomy poruch chování, jak ukázala strukturální zobrazovací studie u dětí s komorbiditou ADHD a poruch chování. V této studii byly nalezeny změny v objemu v zadním horním i dolním laloku vermis ve skupinách pacientů s ADHD (s komorbiditami i bez nich) ve srovnání se skupinou kontrol (Bussing *et al.* 2002).

Na vztah cerebelární dysfunkce a balančních obtíží ukazuje i korelace mezi typickou charakteristikou poruchy mozečku totiž poruchou motorického učení (Manto *et al.* 2011), která je v naší studii vyjádřena proměnnými UnimprLL a UnimprAP, a skóre cerebelárních příznaků. Tento vztah jsme zjistili při analýze celého souboru.

Zjistili jsme, že balanční obtíže souvisejí s několika parametry výkonu v testu CPT-II, jež je inhibiční verzí Go/No-Go testu (Huang-Pollock *et al.* 2012). V celkovém pohledu lze výsledky rozdělit na dvě části, podle typu balančních proměnných, jejichž vztah byl testován. První část zahrnuje analýzu vztahu celkového balančního výkonu, resp třetí odmocninou průměru amplitud veškerých měření (AP+LL resp. LL resp. AP), druhá část analýzu proměnných charakterizujících nezlepšování v průběhu měření v obou směrech (UnimprLL resp. UnimprAP).

Pokud jde o celkovou amplitudu výkyvů, pak nejvíce konzistentním nálezem se ukazuje vztah s variabilitou reakčního času. Variabilita reakčního času je nejvíce potvrzeným neuropsychologickým nálezem u ADHD (Vaurio *et al.* 2009). Je však třeba rozlišovat zda máme na mysli větší celkové rozpětí reakčních dob, připadající na vrub množině extrémně dlouhých reakčních časů při jinak celkově rychlém výkonu, nebo zda se jedná o celkovou různost reakčních dob v testu (Karalunas *et al.* 2012). V naší studii byl balanční výkon ve vztahu k oběma těmto proměnným (HitSE, VarSE).

První proměnná HiSE poukazuje na periodické poklesy pozornosti, při kterých dojde k zaváhání v reakci. Neurobiologickým substrátem toho je podle současných hypotéz menší schopnost dětí s ADHD utlumit task-negative default mode network, která se tak spontánně propaguje a narušuje koherentní aktivitu pozornostní task-positive network (Sonuga-Barke & Castellanos 2007). V rozsáhlé recentní multicentrické studii resting state fMRI u dětí s ADHD, se ukázalo, že převaha symptomů nepozornosti v klinickém obrazu ADHD souvisí s poruchou konektivity v dorzolaterálním prefrontálním kortexu a cerebellu (Milham 2013). Je tedy možné usuzovat, že periodické poklesy pozornosti mohou souviset s neurovývojem poruchou cerebella a tedy korespondovat i s balančními problémy.

Druhá proměnná VarSE charakterizuje celkovou pestrost reakčních časů. Tento

typ inkonzistence poukazuje spíše na poruchu sensorimotorické regulace (Manto *et al.* 2011). Sensorimotorická regulace má v mozku vztah především k pre-supplementární a supplementární motorické kůře, primární motorické kůře, bazálním gangliím ale také k mozečku (Hart *et al.* 2012). Při diferenciaci neurálního substrátu pro go-fázi a no-go fázi testu se ukázalo, že go-fáze v CPT má vztah k aktivaci levého primárního sensorimotorického kortexu, supplementární motorické oblasti (SMA) a cerebella (Mostofsky *et al.* 2003). Změny v aktivaci těchto oblastí byly potvrzeny v metaanalýze studií poruch sensorimotorického timingu u ADHD (Hart *et al.* 2012).

Souvislost mezi poruchou sensorimotorického časování vyjádřená v naší studii korelací mezi proměnnou VarSE a horším balančním výkonem by tak korespondovala s nálezy zobrazovacích studií a koncepcí poruch timingu u ADHD (Rubia *et al.* 2009; Valera *et al.* 2010).

Při analýze vztahů mezi markery výkonu v CPT-II a druhou skupinou balančních proměnných, které charakterizují nezlepšování v průběhu měření (UnimprLL resp. UnimprAP) jsme zjistili rozdíly mezi jednotlivými směry měření.

Nezlepšování v AP směru (UnimprAP) vykazuje konzistentní vztahy především se symptomy ADHD, ale i ODD. Zde je třeba uvést, že směry balančního měření nejsou zcela porovnatelné po stránce obtížnosti. Správný nástup na plošinu v AP směru musí být proveden pečlivěji a děti nemusí přesně zareagovat na instrukci vyšetřujícího. To pak značně zvyšuje náročnost testu, protože už na začátku se může dítě dostat do nevýhodné pozice, kterou pak musí kompenzovat. To by vysvětlovalo přesvědčivé korelace s klinickými symptomy.

V LL směru se opět ukázala korelace s variabilitou reakčního času (ovšem pouze proměnnou HitSE), navíc zde byl signifikantní vztah s poměrně výrazným markerem, kterým jsou omission errors. Tento nález ukáže svůj vnitřní smysl, pokud se podíváme na další korelace. UnimprLL totiž korelovala rovněž s opatrným stylem řešení testu, kdy se testovaný vědomě zpomalí, aby neudělal chybu z ukvapenosti (tedy commission error resp. zareagoval na neadekvátní podnět). Dále tato balanční proměnná korelovala s růstem inkonzistence reakce

při změně intervalu mezi stimuly (HitSEISI) a konečně s impulzivitou. Souhrně řečeno, ty děti které se méně zlepšují v balančním testu jsou zároveň ty, které aby zvládly svou impulzivitu, musí se vědomě zpomalit (Beta), tím pádem občas nestihnou zareagovat na adekvátní podnět (omission error). Inkonzistence reakční doby se zvýrazní, pokud se zkrátí interval mezi stimuly, resp. test běží rychleji (HitSEISI), protože vědomá prefrontální kontrola při takové rychlosti testu je méně účinná a dostává se do konfliktu se snahou mozku zapojit kontrolu automatickou. Nezlepšování v balančním testu tedy poměrně zřetelně ukazuje na poruchu automatizace výkonu. Automatizace se rozvíjí na základě vytváření interních modelů v cerebellu, jak už jsme uvedli výše (Wolpert *et al.* 1998; Koziol *et al.* 2010).

Je však třeba uvážit, že kromě cerebella i ostatní oblasti zapojené do automatické kontroly a rovněž spojované s impulzivitou a variabilitou reakčního času jsou u ADHD postiženy (Valera *et al.* 2007). S inhibičními (No-Go) fázemi jednoduché verze CPT, souvisí aktivace pre-supplementární motorické oblasti, a pokud je úloha ztížena, zapojuje se i pravý dorzolaterální prefrontální kortex, což reflektuje vyšší nároky na pracovní paměť (Mostofsky *et al.* 2003; Mostofsky & Simmonds 2008).

Náš nálezn bychom tedy mohli vysvětlit, že se u dětí s ADHD setkáváme s projevy duálního defektu. Jednak mají poruchy inhibičních mechanismů spojených s fronto-striatálními okruhy a proto čelí impulzivním reakcím, a navíc, díky cerebelární poruše hůře vytváří interní modely nutné pro postupný rozvoj automatické regulace (Ito 1993; Koziol & Lutz 2013).

Test Reyovy figury postihuje řadu funkcí relevantních k ADHD, včetně pozornosti, organizace, motorického plánování, učení, retence komplexních informací a vizuoprostorové konstrukční schopnosti (Seidman *et al.* 1995). Zjistili jsme, že děti s ADHD mají výrazně horší výsledky v obou fázích testu tedy kopie a reprodukce (ES=0.73, resp. ES=0.88). Při korelační analýze výkonu v testu a balančních proměnných jsme signifikantní korelace našli pouze při analýze celého souboru. V regresní analýze jsme zjistili, že zhoršení celkového balančního výkonu v LL směru a nezlepšování v AP směru predikuje horší výsledek kopie Reyovy figury.

Pro vztah cerebella a výkonu v testu Reyovy figury svědčí korelace mezi skóre mozečkových symptomů (ICARS) a oběma fázemi testu a také, že vzestup skóre ICARS velmi konzistentně predikoval horší výkon zejména při kopii figury. To je velmi zajímavý nálezn ve světle studie sledující vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace zaměřené na vermis cerebella u dospělých schizofreniků, kdy došlo k výraznému zlepšení právě v reprodukci Reyovy figury, nikoliv v její kopii (Demirtas-Tatlidede *et al.* 2010).

6. ZÁVĚR

V předložené studii jsme se zabývali výskytem cerebelárních klinických symptomů a balančních schopností u dětí školního věku a vztahem těchto parametrů ke klinickým a neuropsychologickým korelátům ADHD.

1. Testovaná nulová hypotéza "Děti s ADHD se neliší ve výskytu klinických cerebelárních symptomů od typicky se vyvíjejících dětí" byla zamítnuta. U dětí s ADHD jsme zjistili významně vyšší skóre cerebelárních příznaků.
2. Testovaná nulová hypotéza "Děti s ADHD se neliší v balančním výkonu od typicky se vyvíjejících dětí" byla zamítnuta. Děti s ADHD měli významně horší výkon v balančních měřeních, s výjimkou prvních dvou měření v anteroposteriorním směru.
3. Testovaná nulová hypotéza "Cerebelární symptomy nemají vliv na závažnost symptomů nepozornosti a hyperaktivity-impulzivity" byla zamítnuta. Vyšší skóre cerebelárních symptomů predikovalo vzestup symptomů hyperaktivity-impulzivity jak při analýze v rámci skupin, tak při testování v rámci celého souboru. Pro symptomy nepozornosti byla tato hypotéza zamítnuta pouze při analýze sloučeného souboru.
4. Testovaná nulová hypotéza "Balanční výkon nemá vliv na závažnost symptomů nepozornosti, hyperaktivity-impulzivity" byla zamítnuta. Horší balanční výkon predikoval vyšší skóre symptomů hyperaktivity-impulzivity při analýze celého souboru. Dále, nezlepšování balančního výkonu v průběhu testu v antero-

posteriorním směru predikovalo vyšší skóre nepozornosti jak v rámci skupin, tak celého souboru.

5. Testovaná nulová hypotéza "Cerebelární symptomy nemají vliv na výkon v Go/No-Go testu" byla zamítnuta. Vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo růst variability reakčního času (VarSE) jak ve skupinách tak při analýze sloučeného souboru. Dále, vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo vzestup Omissions, HitSE, VarSE, HitSEBlock, HitSEISI u skupiny ADHD a při analýze celého souboru.
6. Testovaná nulová hypotéza "Balanční výkon nemá vliv na výkon v Go/No-Go testu" byla zamítnuta. Horší balanční výkon predikoval vyšší variabilitu reakčního času jak v rámci skupin, tak ve sloučeném souboru.
7. Testovaná nulová hypotéza "Cerebelární symptomy nemají vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce" byla zamítnuta. Vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo horší výkon v kopii Reyovy figury ve skupině ADHD a při analýze celého souboru. Dále, vyšší skóre cerebelárních příznaků predikovalo horší výkon v reprodukci Reyovy figury a to jak při analýze skupin tak v rámci analýzy celého souboru.
8. Testovaná nulová hypotéza "Balanční výkon nemá vliv na vizuoprostorové funkce a paměťové funkce" nebyla zamítnuta. Nejistili jsme signifikantní vliv horšího balančního výkonu na žádnou z fází testu Reyovy figury. Pouze růst proměnných MeanLL a Unimpr AP naznačil trend k horšímu výkonu v kopii Reyovy figury při analýze celého souboru.
9. Testovaná nulová hypotéza "Mezi cerebelárními symptomy a balančním výkonem není vztah" byla zamítnuta. Cerebelární symptomy byly v signifikantním vztahu s celkovým balančním výkonem, dále výkonem v latero-laterálním směru a to v rámci skupin i při analýze celého souboru. Dále byla tato hypotéza zamítnuta pro celkový balanční výkon v antero-posteriorním směru při analýze ve skupině ADHD a při analýze celkového souboru. Rovněž byla nulová hypotéza zamítnuta pro proměnnou nezlepšování v obou směrech měření, při analýze celého souboru.

Předložená práce potvrzuje význam cerebella v patofyziologii ADHD a dále poukazuje na vztah motorických a kognitivních funkcí. Z vývojového hlediska se

jedná o významné zjištění, protože se v souladu s dalšími autory (Piek 2004; Koziol *et al.* 2011) domníváme, že motorický systém v časných fázích vývoje vytváří rámec pro to, aby se rozvíjely i kognitivní schopnosti a tedy, že abnormality motorického vývoje v ranném dětství, zakládají či alespoň predikují poruchy kognitivního vývoje v pozdějších letech (Piek *et al.* 2008). "Život je pohyb" řekl Aristoteles. Je-li myšlení život, je pohybem?

7. LITERATURA

Citované práce jsou uvedeny v sekci "literatura" disertační práce a jejich fulltextové verze jsou k dispozici u autora studie.

8. SEZNAM PUBLIKACÍ

Se vztahem k tématu práce s IF

Goetz M, Schwabova J, Hlavka Z, Ptacek R, Zumrova A, Hort V, Doyle R.

Cerebellar Symptoms Are Associated With Omission Errors and Variability of Response Time in Children With ADHD. *J Atten Disord.* 2014 Jan 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24412970. *IF 2,16*

Goetz M, Yeh CB, Ondrejka I, Akay A, Herczeg I, Dobrescu I, Kim BN, Jin X, Riley AW, Martényi F, Harrison G, Treuer T. A 12-month prospective, observational study of treatment regimen and quality of life associated with ADHD in central and eastern Europe and eastern Asia. *J Atten Disord.* 2012 Jan;16(1):44-59. *IF 2,44*

Bez vztahu k tématu práce s IF

Goetz M, Surman CB. Prolonged Penile Erections Associated with the Atomoxetine and Aripiprazole in an Eleven Year Old Boy. *J. Clin Psychopharmacol. In Press IF 3,513*

Dhossche DM, Goetz M, Gazdag G, Sienaert P. New DSM-5 category 'unspecified catatonia' is a boost for pediatric catatonia: review and case reports *Neuropsychiatry*, August 2013, Vol. 3, No. 4, Pages 401-410. *IF 0,458*

Goetz M, Kitzlerova E, Hrdlicka M, Dhossche D. Combined use of electroconvulsive therapy and amantadine in adolescent catatonia precipitated by cyber-bullying. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013 Apr;23(3):228-31. *IF 2,77*

Goetz M, Surman CB, Mlynarova E, Krsek P. Status epilepticus associated with the administration of long-acting methylphenidate in a 7-year-old girl. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Apr;32(2):300-2. *IF 4,098*

Goetz M, Prihodova I, Hrdlicka M. Long lasting complex nocturnal hallucinations during Osmotic Release Oral System (OROS) methylphenidate treatment in a 7-year old girl. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(5):619-22. *IF 1,2*

Bez IF

Goetz, Michal - Hrdlička, Michal

Panická porucha u dětí a adolescentů, Galén, Praha, 1999, s. 56-61, stať ve sborníku Dudová, Iva, Goetz, Michal

Deprese v dětství a adolescenci, Lékařské listy, 51, č. 46, 2002, s. 5-7, přehledový článek

Goetz, Michal, Dudová, Iva, *Panická porucha u dětí a adolescentů*, Lékařské listy, 51, 46, 2002, s. 8-10, přehledový článek

Goetz, Michal, Hrdlička, Michal, Papežová, Simona, Maršálek, Michal

Extrapyramidové příznaky při terapii SSRI, Česká a slovenská psychiatrie, roč. 98, č. 1, 2002, s. 33-40, původní článek

Goetz, Michal - Hrdlička, Michal, *Panická porucha u dětí a adolescentů. Část : Klinické projevy, rizikové faktory a terapie*, Psychiatrie pro praxi, roč. 5, č. 3, 2004, s. 131-135, přehledový článek

Goetz, Michal , Hrdlička, Michal, *Panická porucha u dětí a adolescentů. Část : Základy současné koncepce a epidemiologie*, Psychiatrie pro praxi, roč. 5, č. 2, 2004, s. 60-62, přehledový článek

Goetz, Michal , Hrdlička, Michal, *Současné pohledy na depresi mladistvých*
Psychiatrická klinika LF MU, CZ, Brno, 2004, s. 4-4, stať ve sborníku

Hrdlička, Michal, Goetz, Michal, Dudová, Iva, *Panická porucha v pedopsychiatrii*
Česká a Slovenská Psychiatrie, roč. 100, č. 1, 2004, s. 4-8, původní článek

Goetz, Michal , *Panická porucha u dětí a adolescentů - inspirace k mezioborové spolupráci* , Pediatrie pro praxi, 6, č.3, 2005, s. 119-122, přehledová práce

Goetz, Michal, *Deprese u dětí a adolescentů* , Pediatrie pro praxi/,roč. 6, č.6, 2005, s. 287-290, přehledová práce

Goetz, Michal , ADHD u dospělých , Postgraduální medicína, roč.8, č. 3, 2006, s.270-276, přehledová práce

Goetz, Michal , *Patofyziologické teorie ADHD*
Psychiatrická klinika LF MU, CZ, Brno, 2006, s. 8-8, stať ve sborníku