

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Doktorský

Studijní obor: Lékařská psychologie a psychopatologie



RNDr. Hana Kuželová

Variabilita tělesného vývoje u dětí s ADHD

Variability of somatic development of children with ADHD

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: PhDr. et PhDr. Radek Ptáček, Ph.D., MBA

Praha, 2013

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 30. 1. 2013

Hana Kuželová

Podpis

Identifikační záznam:

KUŽELOVÁ, Hana. Variabilita tělesného vývoje u dětí s ADHD. [Variability of somatic development of children with ADHD]. Praha, 2013, s. 198, př. 2. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze. Vedoucí závěrečné práce/Školitel: PhDr. et PhDr. Radek Ptáček, PhD.

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala svému školiteli, PhDr. et PhDr. Radku Ptáčkovi, Ph.D., za jeho trpělivost, cenné rady a schopnost motivovat při vedení mé disertační práce.

Obsah

Abstrakt.....	9
Abstract.....	10
Klíčová slova	11
Key words.....	12
Seznam použitých zkratk	13
Úvod k disertační práci	15
1 Úvod k teoretické části.....	18
2 Úvod do problematiky.....	19
3 Vývoj pojmu, Diagnostika a Etiologie ADHD.....	21
3.1 Vývoj pojmu a kritérií ADHD.....	21
3.1.1 Stav v České republice	23
3.2 Diagnostika ADHD	24
3.2.1 Kritéria DSM-IV (DSM-IV-TR™) pro diagnózu ADHD.....	24
3.2.2 Obecné principy ICD (WHO) kritérií.....	25
3.3 Diferenciální diagnostika a komorbidní diagnózy.....	30
3.3.1 Komorbidní diagnózy	30
3.3.2 Diferenciální diagnostika.....	32
3.4 Hodnocení ADHD.....	34
3.5 Etiologie ADHD.....	35
3.6 Výskyt ADHD.....	37
3.7 Souhrn	39
4 Biologická variabilita ADHD.....	40
4.1 Neurobiologie ADHD	40
4.1.1 Neuroanatomické změny	40
4.1.2 Neurofyziologické změny	42
4.1.3 Poruchy neurotransmise	44
4.2 Variabilita endokrinní aktivity u ADHD.....	46
4.2.1 Stresové hormony.....	46
4.2.2 Hormony štítné žlázy.....	51
4.2.3 Endokrinní funkce tukové tkáně.....	53
4.3 Souhrn	54
5 Genetická variabilita ADHD	55
5.1 Genetické studie	55
5.1.1 Studie rodin a studie dvojčat	55
5.1.2 „Linkage“ studie.....	56
5.1.3 Asociační studie.....	56
5.2 Geny a jejich varianty.....	57
5.2.1 Dopaminový systém	57

5.2.2	Serotonergní systém	60
5.2.3	Noradrenergní systém.....	61
5.2.4	Další.....	62
5.3	Souhrn	64
6	Variabilita tělesného vývoje u ADHD	65
6.1	Tělesný vývoj a jeho změny u dětí s ADHD	65
6.2	Tělesný růst a jeho změny u medikovaných dětí s ADHD.....	68
6.2.1	Průřezové studie	68
6.2.2	Longitudinální studie.....	69
6.2.3	Vliv léčby na růstový hormon	73
6.3	Souhrn	76
7	Variabilita psychického vývoje u ADHD.....	77
7.1	Kognitivní vývoj.....	77
7.1.1	Pozornost a koncentrace	77
7.1.2	Paměť	78
7.1.3	Exekutivní dysfunkce	79
7.1.4	Vyjadřovací schopnosti a porozumění řeči	82
7.1.5	Prostorová koordinace a vnímání	82
7.2	Sociální aspekty ADHD	84
7.3	Vývojové aspekty ADHD.....	85
7.4	Souhrn	87
8	Variabilita ve stravovacích návycích dětí s ADHD.....	88
8.1	ADHD a komorbidní poruchy příjmu potravy	89
8.2	Souhrn	91
9	Variabilita v léčbě ADHD.....	92
9.1	Léčebné metody.....	92
9.2	Psychoterapie.....	95
9.3	Psychofarmakologie	96
9.3.1	Stimulancia	96
9.3.2	Ne-stimulancia.....	99
9.3.3	Jiné.....	102
9.4	Variabilita v odpovědi na léčbu.....	102
9.5	Souhrn	104
10	ADHD jako kontroverze.....	105
10.1	Diagnostika ADHD	105
10.2	Etiologie ADHD.....	106
10.3	Farmakoterapie ADHD	107
10.4	Komorbidity ADHD.....	108
10.5	Souhrn	108

11	Závěr teoretické části.....	109
12	Úvod k empirické části.....	111
13	Metodologická východiska.....	112
13.1	Výzkumný projekt.....	112
13.2	Cíl empirické části a výzkumné otázky.....	113
14	Tělesný růst.....	116
15	Možnosti sledování tělesného růstu.....	118
15.1	Tělesná výška.....	118
15.1.1	Percentilové grafy.....	118
15.1.2	Genetický růstový potenciál.....	120
15.1.3	Růstová rychlost.....	121
15.2	Ukazatele stavu výživy.....	123
15.2.1	Tělesná hmotnost.....	123
15.2.2	Hmotnostně výškový poměr.....	123
15.2.3	Body mass index.....	124
15.2.4	Kožní řasy.....	125
15.2.5	Obvodové rozměry.....	126
15.3	Použité metody.....	128
15.3.1	Program ANTROPO.....	128
15.3.2	Hodnocení znaků jedince vůči normě.....	128
15.3.3	Dotazník Conersové pro rodiče.....	129
15.4	Sledované znaky.....	130
15.4.1	Základní sledované proměnné.....	130
15.5	Výběr souboru a organizace sběru dat.....	133
15.5.1	Soubor.....	133
15.5.2	Specifické obtíže při sběru dat.....	135
15.5.3	Určení rozsahu výběru a power analýza.....	135
15.6	Ověření charakteristiky distribuce dat.....	137
15.7	Zpracování dat.....	137
16	Výsledky.....	138
16.1	Popisné charakteristiky souboru.....	138
16.2	Souhrn.....	146
17	Úvod ke STUDII 2.....	149
17.1	Sledované znaky.....	149
17.2	Výběr souboru a organizace sběru dat.....	149
18	Výsledky.....	151
18.1	Základní charakteristiky.....	151
18.2	Pohybová aktivita.....	153
18.3	Stravovací návyky.....	154

18.4	Souhrn	160
19	Diskuse	161
20	Závěr.....	165
	Literatura.....	168
	Seznam obrázků, tabulek a grafů.....	187
	Přílohy.....	189
20.1	Seznam publikací autorky	192
20.1.1	Seznam publikací souvisejících s dizertační prací.....	192
20.1.2	Seznam ostatních publikací v průběhu studia.....	194

Abstrakt

ADHD představuje poměrně široce rozšířenou diagnózu v dětském věku. Aktuální studie uvádějí výskyt u 5 až 10 % populace. Jedná se o skupinu vývojových poruch, projevující se v menší či větší míře ve všech oblastech života dítěte, ale i jeho okolí. Jde o poruchu vyznačující se nadměrnou aktivitou, nepozorností a impulzivitou. Vyznačuje se rozmanitou symptomatologií, různou etiologií a nejednotným vývojem a je modelovou poruchou pro interakci mezi faktory genetickými, neurobiologickými a zevními epigenetickými.

Disertační práce se zabývá problematikou variability somatického vývoje u dětí s ADHD. Hlavní cílem disertační práce je analyzovat růstové odchylky medikovaných i nemedikovaných dětí s ADHD od populační normy. Dílčí otázkou práce je, zda jedním z faktorů, eventuálně zjištěných rozdílů mohou být specifické stravovací návyky, resp. specifický životní styl této skupiny. Za účelem zodpovězení otázek byly realizovány dvě nezávislé studie, první zaměřena na antropometrické vyšetření, druhá zaměřena získání informací o stravovacích návycích a životním stylu u dětí s ADHD.

Výsledky první studie poukazují na rozdíly v tělesných parametrech mezi skupinou dětí s ADHD ve srovnání s kontrolními dětmi a také mezi skupinou dětí s ADHD užívající medikaci a nemedikovanými dětmi s ADHD. Děti s ADHD jako celek dosahují průměrně nižší tělesné výšky než děti kontrolní, medikované děti mají průměrnou tělesnou výšku nižší než děti nemedikované. Významné rozdíly byly zjištěny zejména v ukazatelích stavu výživy. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami je v tělesné hmotnosti, kdy nemedikované děti s ADHD mají nejvyšší hodnoty tělesné hmotnosti a nejnižší medikované děti s ADHD. Obdobně je tomu i u procenta podílu tělesného tuku.

Druhá studie přinesla významné informace o pohybové aktivitě a stravovacích návycích dětí s ADHD ve srovnání s dětmi kontrolními. Výsledky srovnání poukazují na nižší pravidelnou pohybovou aktivitu dětí s ADHD a specifické rozdíly ve stravovacích návycích. U dětí s ADHD nalzáme nižší míru pravidelnosti ve stravování, větší příjem slazených nápojů a méně častý příjem ovoce a zeleniny ve srovnání se skupinou kontrolní.

Tyto nálezy do určité míry potvrzují hypotézu o možném specifickém stylu stravování u dětí s ADHD, který může souviset s rozdíly v tělesných parametrech oproti kontrolní skupině.

Práce přináší nové poznatky o specifických souvislostech ADHD v oblasti variability somatického vývoje, které mohou být, samozřejmě kromě jiných faktorů, částečně způsobeny specifickými stravovacími návyky a životním stylem obecně.

Abstract

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most commonly diagnosed childhood psychiatric disorders, with prevalence 5 – 10 % in general population. This developmental disorder is manifested in every part of children's behavior and it is characterized by inadequate level of attention, excessive activity and impulsivity. ADHD is a complex disorder influenced by genetic and environmental factors, characterized by varied symptomatology, etiology and heterogeneous development. It is a model disorder for combination of interaction of genetic, neurobiological and environmental factors.

The aim of the presented study was to describe the variability of somatic development of ADHD children. The main aim was to analyze the growth of medicated and non-medicated ADHD children compared with population norms. Partial question is to identify factors which may be connected with these changes, e. g. specific life style of this group. In order to answer these question two independent studies were provided- the first focused on anthropometric examination, the second focused on eating habits and lifestyle in ADHD children.

According to the results of the first study there are differences in anthropometric parameters between the group of ADHD children compared to control children and also between the group of children with medicated and non-medicated ADHD children. ADHD children have lower average body height than the control children, medicated children have an average body height lower than children medicated. Significant differences were found mainly in indicators of nutrition. There is statistically significant difference between groups in body weight and body fat - non-medicated ADHD children have the highest values, medicated children the lowest.

The second part of the research pointed on significant information about physical activity and eating habits of ADHD children compared to control children lower regular physical activity of ADHD children and specific differences in dietary habits. ADHD children have probably a lower rate of regularity in diet, increased intake of sweetened beverages and less frequent intake of fruits and vegetables compared to the control group. These findings support the hypothesis of a possible specific style of eating in ADHD children which may be related to differences in the physical parameters.

The study has brought new knowledge about the variability of somatic development in ADHD children, which can be, among other factors, partly associated specific dietary habits and lifestyle.

Klíčová slova

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder, růst, tělesný vývoj

Key words

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder, growth, somatic development

Seznam použitých zkratk

AAP - Americká akademie pediatriů

ACTH - adrenokortikotropní hormon

ADD – Attention Deficit Disorder

ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ADHD-C - Attention Deficit Hyperactivity Disorder Combined Type – Kombinovaný typ

ADHD-I - Attention Deficit Hyperactivity Disorder Inattentive Type – Nepozornostní typ

ADHD-HI - Attention Deficit Hyperactivity Disorder Hyperactive/Impulsive Type –
Hyperaktivně impulzivní typ

ADRA2A - alpha-2-adrenergní receptor

Amx - atomoxetin

BMI – body mass index

BMR – bazální metabolismus

CAV – celostátní antropologický výzkum

CBCL - Child Behavior Checklist

CPQ – Conners Parents Questionnaire, Dotazník Connersové pro rodiče

CD – conduct disorders

CT - počítačová tomografie

COMT – katechol-O-methyltransferáza

DAT – dopaminový transportér

DAT1 – gen dopaminového transportéru

Dex - dextroamfetamin

DBH - dopamin beta-hydroxyláza

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DRD – gen pro dopaminový receptor

DSM-IV – Diagnostický a statistický manuál duševních nemocí 4. revize

EEG - elektroencefalogram

fMRI - funkční magnetické rezonance

GABA – kyselina gama-aminomáselná

GH – růstový hormon

GIT – gastro-intestinální trakt

HPA osa - hypotalamo-pituitární-adrenokortikální osa

HTR1B – 5-hydroxytryptaminový receptor 1B

HT - hydroxytryptamin

ICD-10 – International Classification of Diseases, Mezinárodní klasifikace nemocí

IQ – inteligenční kvocient

KBT - kognitivně-behaviorální terapie

LMD – lehká mozková dysfunkce

MAO – monoaminoxidáza

MAO-A – monoamin oxidáza A

MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize

Mph - metylfenidát

MRI - magnetická rezonance

ODD - porucha opozičního vzdoru

PDD - pervazivní vývojové poruchy

SDS – SD skóre

SNAP25 - synaptosomal-associated protein 25

SNP – Single Nucleotide Polymorphism, jednonukleotidový polymorfismus

T3 – trijodthyronin

T4 – tyroxin

TACR1 – tachykininový receptor 1

TRH - thyrotropin

VNTR – variable number of tandem repeat, variabilní počet tandemových repetitivních sekvencí

WHO – World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace

5-HT – serotonin, 5-hydroxytryptamin

5-HTT – serotoninový transportér

Úvod k disertační práci

Disertační práce se zabývá problematikou variability somatického vývoje u dětí s ADHD. Práce navazuje na pilotní projekt sledování tělesných změn u dětí s ADHD, který sledoval rozdíly v tělesné výšce v souvislosti s užíváním metylfenidátu. Tento výzkum poukázal na nižší tělesný vzrůst u celé skupiny dětí s ADHD a vyšší hodnoty ukazatelů stavu výživy. Z tohoto důvodu jsem se rozhodla zaměřit předkládanou doktorskou disertační práci tomuto tématu.

Hlavní cílem disertační práce je analyzovat růstové odchylky medikovaných i nemedikovaných dětí s ADHD od populační normy. Dílčí otázkou práce je, zda jedním z faktorů, eventuálně zjištěných rozdílů mohou být specifické stravovací návyky, resp. specifický životní styl této skupiny.

V teoretické disertační práci je podán přehled variability vývoje dětí s ADHD nejen v oblasti somatického růstu, ale ve všech oblastech souvisejících. Podán je tak přehled variability v oblasti genetických souvislostí, neurobiologie, ale též specifických témat jako je psychický vývoj nebo odpověď na léčbu. Tato část tvoří teoretickou základnu, ze které vycházejí formulace výzkumných otázek a hypotéz v části empirické.

V empirické části jsou uvedeny dvě samostatné studie. První studie je zaměřena na podrobnou analýzu růstových změn u skupiny dětí s ADHD nemedikovaných a skupiny dětí s ADHD užívajících Ritalin (methylfenidát). Tato studie vycházela z metodologických nedostatků studií předchozích, a hlavní pozornost byla věnována jednak výběru probandů a verifikaci diagnózy ADHD a dále podrobnému a pečlivému antropometrickému měření. Tato studie přinesla zajímavé poznatky o statisticky významných změnách mezi sledovanými skupinami. Nicméně získaná zjištění neumožňují hodnotit kauzalitu těchto změn. Z tohoto důvodu jsem se po poradě se školitelem rozhodla tuto studii doplnit ještě o studii dílčí, která by se zaměřovala na jeden z možných etiologických faktorů, kterým je specifický stravovací a životní styl. Tato studie bohužel nemohla být realizována u základní zkoumané skupiny, nicméně získané poznatky u souboru s přijatelnou statistickou power přinášejí další zajímavé informace o dnes velmi diskutované a frekventované diagnóze.

Souhrem práce přináší nové poznatky o specifických souvislostech ADHD v oblasti variability somatického vývoje, které mohou být, samozřejmě kromě jiných faktorů, částečně způsobeny specifickými stravovacími návyky a životním stylem obecně.

Zjištění prezentovaná v této práci jsou i v kontextu jiných publikovaných studií stále spíše pilotní a upozorňují na nutnost dalšího systematického studia této problematiky nejen u dětí medikovaných, ale i dětí bez medikace. Důkladná a dlouhodobá analýza této problematiky může přinést zajímavé, ale i chybějící informace k pochopení komplikované problematiky ADHD. Ve studiu této problematiky pokračuji i po dokončení předložené disertační práce.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Úvod k teoretické části

Ústředním tématem předkládané práce je variabilita tělesného vývoje dětí s diagnózou ADHD. Vzhledem k tomu, že samotná problematika variability růstu je poměrně úzká, teoretická část se zabývá variabilitou vývoje dětí s ADHD v komplexu celého vývoje.

V teoretické části jsou shrnuty základní informace o ADHD a tato část je věnována poznatkům o variabilitě jak psychického, tak somatického vývoje dětí s ADHD. Podává stručné vysvětlení a vymezení pojmu, dále se ve stručnosti věnuje diagnostice. Další kapitola se věnuje etiologii ADHD. Následně jsou popsány projevy a variabilita psychického vývoje u těchto jedinců. Samostatná kapitola se zabývá variabilitou endokrinní aktivity u ADHD, nicméně tato oblast je dosud stále nedostatečně prostudována. Dále jsou popsány možné genetické příčiny vzniku poruchy. V krátkosti jsou zde také podány informace o možnosti léčby.

Teoretická část dále podává přehled významných zjištění souvisejících s tělesným vývojem a jeho změnami. Zabývá se variabilitou tělesného vývoje u dětí s ADHD, přináší přehled nejvýznamnějších studií zaměřených jak na sledování změn v růstu a tělesném vývoji v souvislosti jak se samotnou poruchou, tak jako možný vedlejší účinek léčby. Dále jsou zde diskutovány stravovací návyky jedinců s ADHD a jejich možný vliv na odlišnosti v tělesném vývoji.

2 Úvod do problematiky

Diagnostická kategorie „Attention deficit hyperactivity disorder“ (dále jen „ADHD“) je v posledních letech výrazným fenoménem v oblasti výzkumu i klinické praxe, nejen v psychiatrii. Její zavedení mělo přinést zpřehlednění i vyjasnění do té doby poměrně vágní problematiky lehkých mozkových dysfunkcí a všech příbuzných jevů a pojmů. Současná klinická praxe i výzkumné studie nicméně přinášejí informace o tom, že zvolený koncept pravděpodobně přinesl více nových otázek než odpovědí. Nicméně i přes živou diskusi k diagnóze ADHD je více než jasné, že problematika s ní spojená není bez výhrady psychiatrická, ale dotýká se i problematiky, která souvisí s celkovým psychickým, a somatickým vývojem.

ADHD je v současné době jednou z nejčastěji diagnostikovaných poruch v dětském věku. Jedná se o skupinu vývojových poruch, která zahrnuje kombinaci nadměrné aktivity, impulzivity a nepozornosti. Porucha se projevuje v průběhu vývoje dítěte v podobě oslabení v oblasti kognitivních, exekutivních a percepčně-motorických funkcí, v oblasti regulace afektů a emotivity a také v sociálním přizpůsobení.

ADHD je modelovou poruchou pro interakci mezi faktory genetickými, neurobiologickými a epigenetickými. Příčiny ADHD nejsou dosud zcela objasněny, největší vliv se přisuzuje dědičnosti a biologickým faktorům (např. abnormálnímu fetálnímu vývoji, vývojovému poškození a dalším). Podle dosavadních studií se ukazuje, že na rozvoji ADHD se podílejí především dysfunkční geny pro dopaminové receptory, dopaminový a serotoninový transportér, ale pravděpodobně i řada dalších. Významnou roli zde ovšem hrají i faktory environmentální.

ADHD provázejí také také neuroendokrinní změny. V souvislosti s těmito a dalšími změnami se mimo jiné vedou i diskuse o možných odlišnostech v růstu a tělesném vývoji. Dle dostupných výsledků mohou děti s ADHD dosahovat nižšího tělesného vzrůstu, ale mohou mít také vyšší hodnoty body mass indexu (BMI) a podílu tukové tkáně (Ptáček et al., 2009a, 2009b, 2009c). Tyto změny mohou být ale rovněž důsledkem specifických rozdílů ve stravovacích návycích – např. impulzivité ve stravování, preferování rychle dostupného jídla apod. (Cortese et al., 2008). Vyšší výskyt obezity u pacientů s ADHD může být způsoben také

většími obtížemi v redukci hmotnosti u těchto pacientů v důsledku snížené sebekontroly (Altafas, 2002; Curtin et al, 2005).

Přes velké množství studií věnujících se problematice ADHD a tělesnému růstu a vývoji jsou příčiny a souvislosti stále neobjasněny. Jedním z důvodů je i to, že většina studií se zaměřuje na sledování tělesných parametrů pouze v souvislosti s užíváním medikace, tedy případné změny studuje z hlediska vedlejších účinků farmakoterapie. V současné době je ale známo, že změny v tělesném vývoji provázejí pravděpodobně poruchu jako takovou.

3 Vývoj pojmu, Diagnostika a Etiologie ADHD

První kapitola poskytuje základní informace o vývoji pojmu ADHD, diagnostice a hodnocení ADHD, diferenciální diagnostice a komorbidních poruchách.

3.1 Vývoj pojmu a kritérií ADHD

Současná odborná terminologie v oblasti hyperaktivity a poruch pozornosti je značně nejednotná. Během dosavadního vývoje bylo možno setkat se s různými pojmy, v nichž se odrážela předpokládaná etiologie onemocnění (např. minimální poškození mozku) a později především vyskytující se příznak celého syndromu – hyperkinetický syndrom, hyperexcitabilní syndrom apod. Vývoj pojmů vztahujících se k problematice lehkých vývojových poruch tak ilustruje posun od důrazu na příčinu diagnózy („*Light brain damage*“) ke snaze vyjádřit charakteristiky odrážející se v chování jedince („*Attention Deficit Disorder*“).

První známý zdokumentovaný popis chování vztahující se k dnešnímu ADHD byl zaznamenán v roce 1902, kdy britský lékař George Still přednesl přednášku o skupině dětí s „poruchami mravní kontroly“ (Still, 1902). Tyto děti údajně vykazovaly slabou sebekontrolu, přehnanou aktivitu a netrpělivost. Jako jeden z prvních pak publikoval v roce 1902 popis poruchy, kterou bychom dnes s největší pravděpodobností označili jako poruchu pozornosti s hyperaktivitou. Svůj nález popsal jako abnormální deficit morální kontroly a svévolnou zlomyslnost a ničivost (Still, 1902). V následujícím období se vyskatla řada diagnostických termínů, která popisovala poruchu v současné době označovanou jako ADHD:

- První systematický popis nalezneme ve čtyřicátých letech dvacátého století pod názvem „syndromy duševních poruch mozku“ (brain disorders), kdy hlavní důraz byl kladen na organické postižení mozku a chybný vývoj zapříčiněný především strukturální poruchou mozku, aktuálním poškozením CNS, nadměrnou nebo nedostatečnou stimulací (Hort, 2000).

- 1937: Dr. Charles Bradley vydal výsledky své studie zahrnující děti s „organickým mozkovým syndromem“, které vykazovaly zlepšení chování a školních výsledků jako reakci na Bazedrin (dextroamphetaminový sulfát; Bradley, 1937).
- 1947: termín se transformuje do tzv. „brain damage“ (Straus and Lehtinen, 1947) nebo „Minimal Brain Damage“ (Gessel and Amatruda, 1947).
- 1952: Původní diagnostický a statistický manuál (DSM; Americká psychiatrická asociace APA, 1952) použil termín „Minimální mozkové poškození“ (MBD) nebo „Hyperkinetický syndrom“.
- 1957: „Hyperkinetická impulsivní porucha“ (Denhoff et al., 1957) přisoudila symptomy nadměrné kortizolové stimulaci. Hovoří o tzv. „Cerebral Dysfunctions“ a důraz se začíná obracet na souvislosti se specifickými vývojovými poruchami školních dovedností.
- 1960: „**Hyperaktivní dětský syndrom**“ (Chess, 1960) byl zaměřen na excesivní motorické pohyby.
- 1968: V DSM-II (APA, 1968) bylo použito termínu „Hyperkinetická dětská reakce“ (nebo adolescentní) a specifikováno, že jestliže se vyskytují tyto příznaky sekundárně k organickému poškození mozku, nemělo by být toto označení použito. V této verzi DSM byly také zahrnuty symptomy nesoustředěnosti a krátkodobé koncentrace pozornosti, dále přehnaná aktivita a neklid.
- V sedmdesátých a osmdesátých letech se začíná klást důraz na nejzřetelnější projevy, a to neklid a zvýšenou aktivitu (Barkley, 1990).
- 1980: V DSM-III (APA, 1980) byly použity termíny „Porucha pozornosti s Hyperaktivitou“ (ADHD), „**Porucha pozornosti bez Hyperaktivity**“ (ADD) a „Porucha pozornosti, reziduální typ“ (ADD-RT). ADHD kladlo stejnou váhu na tři oblasti: nepozornost, impulzivitu a hyperaktivitu. ADD kombinovalo nepozornost a impulzivitu, ale byla možná absence hyperaktivity. ADD-RT zohledňovalo reziduální příznaky, které přetrvávaly i poté, co hyperaktivita odezněla.
- 1987: V DSM-III-R (APA, 1987) byly všechny příznaky sjednoceny pod diagnostickou kategorií „**Poruchy pozornosti/Hyperaktivní porucha**“ (ADHD), bez dalších podkategorií. V rámci této kategorie byly přidány další symptomy hyperaktivity. Byl představen koncept, který uváděl, že dané symptomy musí být

přítomny ve větším rozsahu, než má „většina populace stejného mentálního věku“ (APA, 1987, s. 52). „Nerozlišené ADD“ bylo zahrnuto do zvláštní sekce DSM-III-R a zahrnovalo nepozornostní rysy.

- 1994: V DSM-IV (APA, 1994) jsou specifikovány tzv. subtypy „ADHD“-**„Převážně nepozornostní, Převážně hyperaktivně-impulzivní a Kombinovaný typ“**. Byla rovněž zahrnuta kategorie „**Nespecifikované ADHD**“.

3.1.1 Stav v České republice

- V České republice byl po dlouhou dobu používán termín lehká mozková dysfunkce (LMD).
- V současné době se používají nejčastěji dva termíny, které vycházejí z desáté revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10, ICD-10) Světové zdravotnické organizace a z pojetí Americké psychiatrické asociace (podle DSM-IV). V souladu s MKN-10 - **Mezinárodní klasifikací nemocí** Světové zdravotnické organizace je užíván termín **hyperkinetická porucha a její subtypy – porucha pozornosti a aktivity a hyperkinetická porucha chování**. V české terminologii se používá i označení typu **hyperkinetický nebo hyperaktivní syndrom**.
- Označení ADHD vychází z terminologie Americké psychiatrické asociace – jedná se o označení pro **syndrom deficitu pozornosti spojený s hyperaktivitou** (ADHD), a nebo **syndrom deficitu pozornosti bez hyperaktivity** (ADD).

3.2 Diagnostika ADHD

3.2.1 Kritéria DSM-IV (DSM-IV-TR™) pro diagnózu ADHD

Aktuální verze DSM (DSM-IV-TR; APA, 2000) zahrnuje ADHD mezi „Poruchy obvykle poprvé diagnostikované u batolete, v dětství nebo adolescenci“. Behaviorální kritéria jsou rozdělena do tří kategorií: *Nepozornost*, *Hyperaktivita* a *Impulzivita*. Devět kritérií zahrnutých pod „Nepozornost“ obsahuje primární problémy s pozorností (např. špatné vnímání detailů) a sekundární účinky nepozornosti (např. ztracení nezbytných věcí). Devět kritérií v kategorii „Hyperaktivita“ a „Impulzivita“ zahrnuje motorické (např. vrtění rukama nebo nohama) i verbální projevy (např. vyhrknutí odpovědi bez rozmyslu). Všech 18 symptomů obsahuje slovo „často“, které naznačuje, že symptomy, které se objevují pouze příležitostně, nepoukazují na diagnózu ADHD.

K projevům těchto symptomů musí navíc děti či mladiství splňovat kritéria, kterými jsou věk při manifestaci poruchy, viditelné maladaptace a přetrvávající charakter. Některé aspekty ADHD musí být přítomny před 7. rokem života, dokonce i když není patrný kompletní projev. Tyto symptomy musí přetrvávat a být perzistentní, tzn., že se musí objevit alespoň ve dvou oblastech (např. ve škole, v rodině, v širší společnosti) a musí se vyskytovat konzistentně během vývoje (alespoň 6 měsíců). Navíc symptomy musí způsobovat klinicky hodnotitelné změny v běžném fungování. Jestliže tomu tak není, nelze to považovat za poruchu.

Příznaky tedy musí být maladaptivní a inkonzistentní s vývojovou úrovní dítěte. Například jestliže 13-tileté dítě s normálním vývojem a průměrnou inteligencí má poruchy pozornosti a kontroly chování, může to pro ADHD svědčit. Nicméně jestliže jiné 13-tileté dítě má poruchy intelektu a kognitivní funkce na úrovni 6-tiletého dítěte, pak je pozornost na úrovni 6-tiletého dítěte konzistentní s vývojovou úrovní dítěte a diagnóza ADHD není odůvodněna.

DSM-IV-TR uvádí, že musí být zváženy i jiné diagnózy, pro které mohou být symptomy charakteristické, např. Pervazivní vývojové poruchy (PDD), Schizofrenie, Jiné psychotické poruchy, Poruchy nálad, Úzkostné poruchy, Disociativní porucha nebo Porucha osobnosti.

Klíčové charakteristiky diagnózy ADHD dle DSM-IV-TR jsou symptomy **nepozornosti**, **hyperaktivity** a/nebo **impulzivity**, které musí splňovat následující kritéria:

- Musí se objevovat často
- Musí nastoupit před 7. rokem života a být perzistentní (trvalé)
- Musí být pervazivní (všudypřítomné v různých oblastech)
- Musí být nekonzistentní s vývojovou úrovní
- Musí způsobovat maladaptaci
- Nesmí více splňovat kritéria jiné diagnózy

3.2.2 Obecné principy ICD (WHO) kritérií

„International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems“ (ICD-10; WHO, 2004) – „Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů“ (MKN-10) je mezinárodním systémem užívaným většinou odborníků v medicíně. MKN vznikla z dokumentu připraveného v letech 1800 a je pravidelně revidován na mezinárodních konferencích světové zdravotnické organizace WHO (WHO, 2004). MKN se používá jak ke sledování úmrtnosti (např. počet úmrtí vzhledem k diagnóze) a patologických dat (např. výskyt a rozšíření nemocí), tak k označení symptomů chorob (CDC, 2007).

MKN kritéria pro ADHD obecně korespondují s kritérii DSM-IV-TR, ale najdeme zde několik odlišností v kategorizaci, symptomech a diagnostických označeních. ICD používá název „Hyperkinetický syndrom“, do nějž zahrnuje následující diagnózy:

- Porucha pozornosti v dětství bez hyperaktivity (srovnatelné s DSM-IV-TR ADHD Nepozornostní typ)
- Porucha pozornosti v dětství s hyperaktivitou (zahrnuje DSM-IV-TR ADHD Hyperaktivní/Impulzivní typ a ADHD Kombinovaný typ)
- Dětská hyperkineze s vývojovým opožděním
- Dětská hyperkinetická porucha chování (srovnatelné s DSM-IV-TR ADHD s komorbidní Poruchou chování)
- Další specifické projevy dětského hyperkinetického syndromu
- Nespecifikovaný dětský hyperkinetický syndrom

Diagnostická kritéria DSM-IV

Porucha pozornosti spojená s hyperaktivitou. Diagnostická kritéria DSM-IV - ADHD

A. Přítomno je 1., nebo 2.

1. Šest nebo více následujících příznaků nepozornosti přetrvává po dobu nejméně šesti měsíců v takové míře, že má za následek nepřizpůsobivost dítěte a neodpovídá jeho výkonu.

Nepozornost:

- často se mu nedaří se soustředit na podrobnosti nebo dělá chyby z nepozornosti ve škole, při práci nebo při jiných aktivitách;
- často má potíže udržet pozornost při plnění úkolů nebo při hraní;
- často se zdá, že neposlouchá, když se na ně přímo hovoří;
- často nepostupuje podle pokynů a nedaří se mu dokončit školní práci, domácí práce nebo povinnosti na pracovišti (nikoliv proto, že by se stavělo do opozice nebo nepochopilo zadání);
- často mívá problémy zorganizovat si úkoly a činnosti;
- často se vyhýbá vykonávání úkolů, nedělá je rádo, zdráhá se například dělat domácí práce, které vyžadují soustředěné duševní úsilí (například školní nebo domácí úkoly);
- často ztrácí věci potřebné pro vykonávání úkolů nebo činností (například hračky, školní pomůcky, pera, knížky nebo nástroje);
- často se nechá lehce vyrušit vnějšími podněty;
- často zapomíná na každodenní povinnosti.

2. Šest (nebo více) následujících příznaků hyperaktivity či impulzivity přetrvává po dobu nejméně šesti měsíců v takové míře, že má za následek nepřizpůsobivost dítěte a neodpovídá jeho vývojovému stadiu.

Hyperaktivita:

- často bezděčně pohybuje rukama nebo nohama nebo se vrtí na židli;
- často při vyučování nebo jiných situacích, kdy by mělo zůstat sedět, vstává ze židle;
- často mívá potíže tiše si hrát nebo v klidu něco jiného dělat;
- často běhá okolo nebo leze po věcech v situacích, kdy je to nevhodné (v adolescenci či v dospělosti toto může být omezeno na subjektivní pocity neklidu);
- bývá často na pochodu nebo se chová jakoby poháněné motorem;
- často bývá nepřiměřeně upovídané.

Impulzivita:

- často vyhrkne odpověď dřív, než byla dokončena otázka;
- mívá problém vyčkat, až na ně přijde řada;
- často přerušuje ostatní nebo se jim plete do hovoru (např. skáče jiným do řeči, ruší je při hře)

- B. Některé příznaky hyperaktivity, impulzivity nebo nepozornosti či narušení funkčnosti byly přítomny již před 7. rokem věku.
- C. Některé zhoršení funkce vyplývající z příznaků se projevuje ve dvou nebo více oblastech života (např. škola / zaměstnání – doma).
- D. Musí být jasně patrné zhoršení v oblasti společenské, vzdělávací nebo v zaměstnání.
- E. Příznaky nelze přičíst zároveň přítomné pervazivní vývojové poruše, schizofrenii či poruše nálady nebo je není možné lépe vysvětlit jinou duševní poruchou (poruchou nálady, úzkostnou poruchou, disociativní poruchou, poruchou osobnosti).

Kritéria podle MKN-10 pro diagnózu hyperkinetické poruchy

F90 Hyperkinetická porucha

Je nutné, aby byla jednoznačně přítomna výrazná nepozornost, hyperaktivita a neklid. Tyto rysy chování jsou pervazivní ve všech situacích, jsou trvalé a nejsou způsobeny jinými poruchami, jako je např. autismus nebo afektivní poruchy.

Nepozornost

Šest z následujících příznaků musí přetrvávat nejméně 6 měsíců a jsou takového stupně, který je maladaptivní a v rozporu s úrovní dítěte:

- 1) dítě není schopno věnovat plnou pozornost detailům nebo dělá chyby z nepozornosti ve školních úlohách, při práci nebo jiných aktivitách,
- 2) často není schopno udržet pozornost při úkolech nebo hře,
- 3) často se zdá, že neposlouchá, co se mu říká,
- 4) často není schopno sledovat instrukce nebo dokončit školní úlohu, běžné pracovní povinnosti nebo úkoly na pracovišti (nikoliv pro opoziční chování nebo neschopnost pochopit instrukce),
- 5) často má potíže s organizováním úkolů a aktivit,
- 6) často se vyhýbá úkolům, které vyžadují trvalé duševní úsilí, nebo je má velice nerado,
- 7) často ztrácí věci, které potřebuje pro určité úkoly nebo aktivity, jako jsou např. školní potřeby, tužky, knihy, hračky nebo nářadí,
- 8) dá se snadno rozptýlit vnějšími podněty,
- 9) je často během denních aktivit zapomnětlivý.

Hyperaktivita

Alespoň 3 z následujících příznaků musí přetrvávat nejméně šest měsíců, a jsou takového stupně, který je maladaptivní a v rozporu s úrovní vývoje dítěte:

- 1) dítě často neklidně pohybuje rukama nebo nohama, nebo se vrtí na židli,
- 2) vstává ze židle ve třídě nebo v jiných situacích, kde se očekává, že bude sedět,

- 3) často nadměrně pobíhá nebo si stoupá v situacích, kdy je to nevhodné (u adolescentů nebo dospělých mohou být přítomny pouze pocity neklidu),
- 4) často je nadměrně hlučné nebo má potíže zabývat se ve volném čase tichou hrou,
- 5) trvale projevuje příliš vysokou motorickou aktivitu, která se podstatně nepřizpůsobuje sociálnímu kontextu nebo společenským požadavkům.

Impulzivita

Alespoň jeden z níže uvedených příznaků impulzivity přetrvává nejméně po dobu 6 měsíců, a to do takové míry, která je v rozporu s vývojovou úrovní dítěte:

- 1) dítě často vyhrkne odpovědi na otázky, které ještě nebyly dokončeny,
- 2) často není schopno čekat ve frontě, až na něho přijde řada ve hře nebo ve skupinových hrách,
- 3) často přerušuje nebo se vnucuje jiným lidem (např. skáče do řeči)
- 4) často příliš mluví bez ohledu na sociální zábrany

- Porucha se objevuje před 7. rokem věku, ne později.
- Pervazivita. Kriteria musí být splněna ve více než jedné situaci, např. kombinace nepozornosti a hyperaktivity by měla být přítomna jak doma tak i ve škole, nebo jak ve škole, tak i jinde, kde je dítě sledováno, např. na klinice.
- Příznaky v 1-3 vyvolávají klinicky významnou tíseň nebo zhoršení ve společenském, školním nebo pracovním fungování.
- Porucha nesplňuje kritéria pro pervazivní vývojové poruchy (F84.-), manickou epizodu (F30.-), depresivní epizodu (F32.-), nebo úzkostné poruchy (F41.-).

(Mezinárodní klasifikace nemocí, MKN-10)

3.3 Diferenciální diagnostika a komorbidní diagnózy

3.3.1 Komorbidní diagnózy

V souvislosti s ADHD je nutno zvažovat možnou přítomnost komorbidních diagnóz. V řadě případů je zapotřebí diferenciální diagnostické rozhodnutí (např. zda se jedná o poruchu ADHD nebo jinou diagnózu). Když jsou přítomny dvě či více poruch, je možné, že jedna bude primární a další sekundární (např. přetrvávající ADHD může vést k rozvoji sekundárních poruch nálad), nebo že se např. dvě diagnózy vyskytují společně.

Bez ohledu na to, zda jde o primární či sekundární diagnózu, ADHD souvisí s vyšším výskytem přidružených diagnóz. Až 60 % dětí s ADHD trpí alespoň jednou komorbidní poruchou a mnoho z těchto dětí má diagnózy vícečetné (Jensen et al., 2001; Dudová, Hrdlička, 2003). Rozsáhlá epidemiologická studie ADHD (Jensen a kol., 2001) prokázala, že 70 % jedinců s ADHD trpí ještě alespoň jednou poruchou. V této analýze 40 % jedinců s ADHD trpělo také ODD (poruchou opozičního vzdoru). Z dětí, trpících ADHD, 14 % mělo také CD (poruchy chování). Téměř 30 % dětí s ADHD trpělo zároveň úzkostnou poruchou a 10 % mělo tikovou poruchu, 4 % trpěla komorbidní poruchou nálady. Další studie zjistily, že 25 – 33 % jedinců s ADHD zažije alespoň jednu depresivní epizodu během dětství (Biederman et al., 1991). Statistiky v USA ukazují, že skoro jedna třetina všech dětí s ADHD trpí poruchami učení (NIMH, 1999). Studie dětí s poruchami řeči zjistila, že u dětí s ADHD je velmi pravděpodobná také porucha ve verbálním vyjadřování (Beitchman et al., 1986).

Časté komorbidity ADHD

- **porucha opozičního vzdoru - až v 50 %**
- **poruchy chování - 30 - 50 %**
- **poruchy nálad - 15 - 20 %**
- **úzkostné poruchy - 20 - 25 %**
- **specifické poruchy učení - 10–25 %**

(Dudová, Hrdlička, 2003)

Dále jsou uváděny Tourettův syndrom, rekurentní somatické bolesti, bipolární afektivní porucha, mentální retardace, autismus a Aspergerův syndrom (Spencer et al., 2002). Jak ale uvádí Dudová a Hrdlička (2003), u pervazivních vývojových poruch je popisována hyperaktivita – respektive hyperaktivní chování ve smyslu hyperaktivního syndromu, nikoli diagnózy ADHD a není dostatečně prokázáno, zda tyto děti mají rysy obou poruch.

V souvislosti s ADHD se také hovoří o možném vyšším riziku užívání návykových látek (např. alkohol, nikotin). Longitudinální studie prokázaly, že lidé s historií hyperaktivity v dětství mohou být náchylnější ke zneužívání alkoholu (Smith et al., 2002), stejně tak nikotinu (Pomerleau et al., 1995). Další výzkumy ukazují, že lidé s ADHD, kterým se nedostalo vhodné léčby, jsou náchylnější k užívání návykových látek než ti, kteří byli léčeni (Lambert, Hartsough, 1998). Kuřáci, kteří byli léčeni pro ADHD, v dospělosti uvádějí, že neúmyslně kouří méně.

U více než 50 % dětí s ADHD jsou uváděny problémy v oblasti sociálních dovedností (Munden, Arcelus, 2002).

3.3.2 Diferenciální diagnostika

Jiné duševní poruchy mohou způsobovat obdobné změny a vyznačovat se obdobnými symptomy jako ADHD. Mohou být jako ADHD mylně diagnostikovány, a proto je zapotřebí je od ADHD odlišit.

Např. při poruchách nálady, úzkostných poruchách, ale také u záchvatovitých onemocnění, poranění hlavy, chronických tělesných onemocnění, zanedbávaných nebo zneužívaných dětí apod. dochází k poklesu pozornosti (Dudová, Hrdlička, 2003). S deficitem pozornosti jsou obvykle spojeny i poruchy autistického spektra a mentální retardace – tyto jsou pak považovány za primární.

Porucha chování bez deficitu pozornosti je rovněž obtížně odlišitelná od hyperaktivity.

Spencer a kol. (2002) uvádí některé rozdíly ADHD a jiných poruch:

- Jedinci s *poruchami chování* se liší od jedinců s ADHD persistentním antisociálním chováním, jako je lhaní, podvádění, krádeže.
- Jedinci s *poruchou opozičního vzdoru* se snadno rozčílí a vykazují hostilní negativistické chování.
- Jedinci s *depresivní poruchou* mohou vykazovat známky nepozornosti, nicméně je zapotřebí, aby byla splněna kritéria přítomnosti depresivní epizody minimálně dva týdny a ztráta zájmu o aktivity, ztráta energie, nikoli hyperaktivita.
- V některých případech může být obtížné odlišit *bipolární poruchu* od ADHD. Nicméně jedinci s bipolární poruchou vykazují zřejmé změny nálad, euforii, grandiositu, iritabilitu, sníženou potřebu spánku apod.
- V případě *úzkostných poruch* je hyperaktivní chování – časté ošívání se a nepozornost, doprovázeno perzistentními obavami a strachem.
- U *mentálních retardací* se na rozdíl od ADHD objevuje obecné poškození inteligence. Jedná se o závažnější poškození fungování v sociální oblasti a v oblasti školy/zaměstnání, než je tomu u ADHD.
- Jedinci s *vývojovými poruchami* jako je autismus nebo Aspergerův syndrom mohou vykazovat obdobné chování jako jedinci s ADHD – hyperaktivitu, nepozornost, poruchy v sociálním fungování a fungování ve škole či zaměstnání, nicméně projevují se u nich další symptomy, jako je omezení schopnosti sociálních interakcí, výskyt stereotypního chování, aktivit, zájmů a další.

- *Poruchy učení* a ADHD rovněž sdílejí obdobné znaky. Tyto poruchy jsou častými komorbiditami ADHD. Jsou charakteristické specifickými problémy učení a významným rozdílem ve školním výkonu oproti vrtevníkům, v oblasti čtení, psaní, matematice.

(Spencer et al., 2002)

Následující tabulka uvádí nejčastější komorbidity ADHD a znaky, které jsou u dětí s ADHD a těmito komorbiditami navíc přítomny oproti dětem s ADHD bez komorbidit.

Tabulka 1: Přehled častých komorbidit ADHD a jejich symptomů (podle Dudová, Hrdlička, 2003; Spencer et al., 2002)

Komorbidita	Symptomy, které tyto děti navíc vykazují
<i>porucha opozičního vzdoru</i>	výbuchy zlosti, hádání se s dospělými, otevřený odpor vůči autoritám, porušování pravidel a agresivní a antisociální chování, odmítání spolupráce
<i>poruchy nálady</i>	špatná nálada, plačtivost, snížené sebevědomí a nejistota sekundárně v důsledku selhávání ve škole a obtížného navazování vztahů s vrstevníky, sociální izolace, ztráta zájmů
<i>úzkostné poruchy</i>	strach, úzkost, vyhýbání se určitým situacím, snížené sebevědomí a nejistota sekundárně v důsledku selhávání ve škole a obtížného navazování vztahů s vrstevníky, somatické symptomy
<i>poruchy učení</i>	expresivní řeč chudá, senzomotorická koordinace bývá zhoršená, písmo neupravené a schopnost čtení neodpovídá očekávané úrovni pro chronologický věk dítěte
<i>poruchy chování</i>	agrese vůči ostatním, destruktivní chování, lhaní, krádeže, porušování pravidel
<i>tikové poruchy</i>	přítomnost motorických tiků

3.4 Hodnocení ADHD

Jak je specifikováno v DSM-IV, diagnostika ADHD musí zahrnovat komplexní posouzení informací z různých zdrojů. To zahrnuje rozhovor (s rodiči, s posuzovaným a s učiteli), pozorování (na klinice, doma, ve školních zařízeních), psychodiagnostické vyšetření kognitivních funkcí (např. Conners Continuous Performance Test II CPT II, Conners, 2000, 2004) a použití hodnotící škály chování (Conners - Rodič, Učitel a Sebehodnocení). Spolehlivá diagnóza také vychází z informací od **více hodnotitelů**, jako jsou rodiče, učitelé, samotný posuzovaný, terapeuti, anebo další poskytovatelé služeb, a informace **z různých prostředí**, jako je domov, škola a společnost (např. zájmové kroužky, komunitní centra). Tato kritéria (různé způsoby získání informací, více hodnotitelů a více oblastí) pomáhají ověřit, zda jsou symptomy ADHD persistentní, pervazivní a maladaptivní. Může být využito také hodnocení od různých učitelů, protože chování jedince se může v různých předmětech a také v různé denní době lišit. Jestliže jedinec žije ve více než jedné domácnosti, je vhodné získat hodnocení obou rodičů. Nicméně takovéto požadavky na hodnocení jsou obvykle mimo možnosti běžné klinické praxe.

Americká akademie pediatriů (AAP, 2000) vyvinula praktické klinické instrukce pro diagnostiku a hodnocení dětí s ADHD, kde je zahrnuta škála Conners (CSR; Conners, 1997) jako vhodný nástroj pro identifikaci jedinců s ADHD.

3.5 Etiologie ADHD

Příčiny rozvoje ADHD nejsou stále plně objasněny. Je však zřejmé, že na rozvoji poruchy hraje roli celá řada faktorů. ADHD tak je modelovou poruchou pro interakci mezi faktory genetickými, neurobiologickými a epigenetickými.

Dosavadní výzkumy přinesly řadu informací o ADHD, včetně fungování mozku u jedinců s touto poruchou (Giedd et al., 2001). Některé výzkumy například poukázaly na odlišnou **EEG aktivitu**, která pravděpodobně souvisí s problémy s udržení pozornosti a inhibicí nežádoucích reakcí. V případě užívání simulantů se rozdíly zdají být menší. Uvádí se rovněž, že jedinci s ADHD mají snížený průtok krve v oblastech mozku, které opět souvisí s pozorností a inhibicí (např. prefrontální oblasti, striatum a limbický systém). Dřívější studie mozkové struktury používaly počítačovou tomografii (CT) a jejich výsledky byly velmi rozdílné. Pozdější výzkumy používaly kvantitativní magnetickou rezonanci (MRI) a poukázaly na možné strukturální abnormality především v prefrontálně-striálních oblastech mozku (Giedd et al., 2001).

Stále více se význam přikládá **genetickým** komponentám ADHD (Banerjee et al., 2007). Genetické studie rodin ukázaly, že ADHD je často mnohageneračním problémem. Je pravděpodobné, že sourozenci dětí trpících ADHD budou postiženi ADHD také. Jestliže jsou sourozenci dvojčata, pravděpodobnost se zvyšuje. Tyto nálezy podporují význam genetické komponenty poruchy. Dále bylo prokázáno, že jednovaječná dvojčata mají 81% shodu - jestliže jedno dvojče trpí ADHD, je u jeho druhého dvojčete vysoce pravděpodobné, že je ADHD také postiženo (Gilger et al., 1992). Shoda 29 % je pak u dvojvaječných dvojčat. Obecně většina studií dvojčat prokázala dědičnost 0,80 symptomů ADHD (Stevenson, 1994). Také studie adoptovaných dětí podpořily dědičnost ADHD. V retrospektivních studiích, které se zaměřují na ADHD u rodičů dětí s diagnostikovanou ADHD, biologičtí rodiče vykazovali vyšší míru hyperaktivity než rodiče adoptivní. Mnoho autorů se pokusilo identifikovat specifický gen zodpovědný za ADHD. Odborníci zaměřili pozornost na geny dopaminergního systému (např. D2, DRD4, DAT1). Poslední genetické výzkumy ukazují, že většina forem ADHD je však spíše polygenních, což znamená, že na vzniku poruchy se podílí více genů (Comings a kol., 2005).

Kotimaa a kol. (2003), ale i další autoři uvádějí, že s etiologií ADHD může souviset působení **toxinů** (v období prenatálním i postnatálním). Děti s ADHD mají v anamnéze častěji uvedeno kouření či požívání alkoholu matkou během těhotenství. Jedna z

prospektivních studií prokázala vztah mezi kouřením matky během těhotenství a následným výskytem ADHD u narozeného dítěte. Prenatální expozice těmto látkám může mít přímou souvislost s rozvojem ADHD. V této souvislosti bylo dokonce i zjištěno, že rodiče trpící ADHD více užívají alkohol a kouří. Není tedy jasné, zda jde o přímý vliv nebo genetickou komponentu (Knopik a kol., 2005). Epidemiologický výzkum rovněž poukázal na možnost role environmentálních toxinů jako je olovo (Nigg a kol., 2007). Někteří jedinci s vysokým obsahem olova v krvi vykazují příznaky ADHD, ale ne všechny děti s ADHD mají vysokou hladinu olova v krvi. Tyto nálezy poukazují na to, že otrava olovem není primární příčinou ADHD, přestože to u některých jedinců může být důležitým faktorem.

Vlivem nárůstu mezinárodních adopcí dětí z ústavních zařízení se zvýšilo povědomí o vlivu **zanedbávání** dítěte v raném věku na jeho další vývoj. Přestože mnoho těchto dětí (nebo dětí, které v minulosti zažily zneužívání, týrání nebo trauma) vyazuje známky nepozornosti nebo nadměrné aktivity, je celkový projev kvalitativně odlišný od diagnózy ADHD definované DSM-IV-TR. Nepozornost/nadměrná aktivita spojená s ústavním prostředím je většinou doprovázena symptomy poruchy přichylnosti (Kreppner et al., 2001).

V minulosti se hovořilo rovněž o alergiích na potraviny jako o možné příčině rozvoje ADHD (Cruz, Bahna, 2006) a některé výzkumné projekty se zaměřují na oblast stravování, jako např. vztah mezi nedostatkem mastných kyselin a ADHD (Sinn, Bryan, 2007). Tato oblast výzkumu se stále vyvíjí, proto žádný vztah zatím nemůže být potvrzen (Busch, 2007).

Výzkum příčin vzniku ADHD je přesto stále neprůkazný. Konzistentní jsou následující zjištění:

- 1) u většiny lidí trpících ADHD se vyskytují změny na úrovni anatomie nebo fungování mozku;
- 2) ADHD má genetickou komponentu nebo se na rozvoji poruchy alespoň podílejí genetické rizikové faktory;
- 3) při projevech ADHD hraje roli prostředí;
- 4) prenatální vystavení toxinům může vysvětlit některé případy ADHD, ale nejeví se jako primární příčina všech případů ADHD.

3.6 Výskyt ADHD

Někteří autoři (např. Conners, 1997) uvádějí, že ADHD se vyskytuje bez rozdílu na věk, pohlaví, socioekonomický status, ačkoli víme, že to takto říci jednoznačně nelze.

Přestože v dřívější koncepci ADHD se předpokládalo, že děti z ADHD „vyrostou“, v současné době je známo, že u řady jedinců přetrvává do adolescence a dokonce i dospělosti. V různém věkovém období má ADHD odlišné projevy (viz dále). U menších dětí se jedná zejména o poruchu inhibice jak v chování, tak emocích. S přibývajícím věkem se některé projevy ADHD mění, např. motorická hyperaktivita a impulzivita se projevuje více vnitřním neklidem, obtíže se vyskytují i v sociální oblasti (Vágnerová, 2005).

Žádný dostupný výzkum nepoukazuje na možnou rasovou podmíněnost ADHD, ani podmíněnost v souvislosti se sociálními třídami, přestože několik studií identifikovalo nižší výskyt poruchy u menšinových skupin (např. Bussing et al., 1998; Eiraldi et al., 2006), to ovšem může být způsobeno spíše jinými důvody než samotnou podstatou ADHD.

V literatuře nalezneme informace o velkých rozdílech ve výskytu ADHD mezi pohlavím, s jednoznačně vyšším výskytem u mužského pohlaví než u ženského. Pouze některé longitudinální studie ukazují, že poměr může být ve skutečnosti blízký 1:1 (Arnold, 1996). Dřívější definice ADHD se zaměřovaly na fyzickou hyperaktivitu, a proto je stále následováno tvrzení, že výskyt je častější u chlapců. Ženy a dívky však mohou spíše vykazovat verbální formu hyperaktivity (namísto pohybových forem), impulzivitu, eventuálně oslabení v oblasti exekutivních funkcí jako je např. plánování, regulace emocí apod. Porucha u nich bývá tak méně často odhalena, protože méně narušuje běžné fungování v sociálním životě. Otázka genderové podmíněnosti ovšem není doposud zcela vyjasněna.

ADHD může být diagnostikováno na kterékoli úrovni intelektu za předpokladu, že pozornost a schopnosti sebekontroly jsou nedostatečné vzhledem k vývojové fázi dítěte (v případě mentální retardace nejde nutně o jeho chronologický věk).

Projevy ADHD v různých věkových obdobích (dle Vágnerová, 2005):

- *Kojenecké období*
 - V mnoha případech jsou jedinci s ADHD nápadní už jako kojenci. Mají poruchu základních biorytmů (narušený spánek). Dítě je neklidné, dráždivé, často pláče a vyžaduje krmení.

- *Batolecí věk a předškolní věk*
 - Projevuje se již porucha inhibice jak emoční, tak behaviorální. Děti bývají nadměrně divoké, nepřiměřeně reagují, vztekají se, dožadují se pozornosti. Běhají, lezou po nábytku apod.

- *Školní věk*
 - Problémy se objevují s příchodem do školy, kdy se dítě musí podřídít režimu. Ve školním věku se již nejvýrazněji projevují kognitivní dysfunkce, nepozornost, nesoustředěnost vedoucí k neúspěšnosti (ačkoli má dítě dobrý intelekt). Děti bývají dráždivé, někdy mohou reagovat agresivně. Mohou mít snížené sebehodnocení.

- *Adolescence*
 - V období adolescence mívají jedinci s ADHD pocity sociální izolace, poruchy sebehodnocení. Mohou experimentovat s návykovými látkami, mohou se u nich objevit problémy chování.

- *Časná dospělost*
 - V dospělosti se ADHD může projevovat sociální maladaptací. Tito jedinci selhávají při organizaci práce, studia. Mívají problém ve vztazích. Jsou rizikovou skupinou pro zneužívání návykových látek. Může se u nich vyskytovat ve vyšší míře kriminalita.

3.7 Souhrn

Terminologie ADHD prošla poměrně složitým vývojem. Od zaměření pojmenování spíše na neurologickou podstatu poruchy se později přiklonila k označení chování a v současné době je nejvíce užíván termín ADHD z anglického Attention deficit hyperactivity disorder.

ADHD je v současné době jednou z nejčastěji diagnostikovaných poruch v dětském věku. Jedná se o skupinu vývojových poruch, která zahrnuje kombinaci nadměrné aktivity, impulzivity a nepozornosti. Porucha se projevuje v průběhu vývoje dítěte v podobě nedostatků v oblasti kognitivních, exekutivních a percepčně-motorických funkcí, v oblasti regulace afektů a emotivity a také v sociálním přizpůsobení. Až 60 % dětí s ADHD však trpí alespoň jednou komorbidní poruchou. Nejčastěji jsou to porucha opozičního vzdoru, poruchy chování, poruchy učení, poruchy nálad, úzkostná porucha. Přítomnost komorbidit znesnadňuje jak diagnostiku poruchy, tak její hodnocení i terapii.

Na rozvoji poruchy hraje roli celá řada faktorů. ADHD tak je modelovou poruchou pro interakci mezi faktory genetickými, neurobiologickými a epigenetickými. Největší vliv se přisuzuje dědičnosti a biologickým faktorům (např. abnormálnímu fetálnímu vývoji, vývojovému poškození a další). Podle dosavadních studií se ukazuje, že na rozvoji ADHD se podílejí především dysfunkční geny pro dopaminové receptory, dopaminový a serotoninový transportér, ale pravděpodobně i řada dalších. Významnou roli zde ovšem hrají i faktory environmentální.

4 Biologická variabilita ADHD

Kapitola Biologická variabilita ADHD podává přehled o biologických souvislostech ADHD. Jsou zde zmíněny především změny neuroendokrinní. Variabilitě genetické je věnována samostatná kapitola následující.

Primární příčina ADHD je dle současných studií i většinového odborného konsenzu spatřována v biologických změnách. Symptomatologie ADHD je dle těchto poznatků a názorů výrazně ovlivněna dysfunkcí některých částí mozku, jejichž změny jsou pravděpodobně podmíněny geneticky. Poměrně velká pozornost je tak zaměřena na studium neuroanatomických a neurochemických změn. Doposud byla popsána řada změn jak v objemu některých částí mozku (např. Emond et al., 2009) a jejich maturace (např. Shaw, Rabin, 2009), tak v jejich aktivitě (např. Clarke et al., 2003; Stark et al., 2011).

Menší pozornost je již věnována možným změnám v endokrinním systému, které nicméně mohou hrát rovněž významnou roli v symptomatologii ADHD. Existují také informace o změnách v aktivitě stresových hormonů (např. Ma et al., 2011), změnách hladin hormonů štítné žlázy (např. Stein et al., 2003) a některé studie poukazují rovněž na možnou roli hormonů tukové tkáně (Reda et al., 2011).

4.1 Neurobiologie ADHD

Empirická data ukazují, že na vzniku ADHD se pravděpodobně podílejí specifické změny na úrovni mozku, které vedou ke změnám v chemické regulaci v mozku (Doggett, 2004). Tyto změny lze rozdělit na neuroanatomické a neurochemické či neurofyziologické.

4.1.1 Neuroanatomické změny

Pomocí zobrazovacích metod mohou být identifikovány možné vztahy mezi morfologií mozku a psychiatrickými poruchami. Prostřednictvím počítačové tomografie (CT) nebo magnetické rezonance (MR, MRI) tak jsou také analyzovány možné vztahy mezi morfologií mozku a poruchou ADHD.

Mostovsky (1999) použil zobrazovací techniky za účelem specifické identifikace abnormalit **frontálních laloků**. Mezi hlavními nálezy uvádí nižší denzitu šedé hmoty v pravé frontální oblasti, dále pak menší množství šedé hmoty v levém frontálním regionu a menší množství pravé a levé bílé hmoty celkově. Tyto rozdíly ovšem nejsou tak velké jako v šedé hmotě pravého frontálního regionu. Autor uvedl, že pravá hemisféra je dominantní v procesu pozornosti a abnormality ve struktuře a funkci pravého frontálního regionu mohou přispívat k behaviorálním deficitům spojeným s ADHD (Mostovsky, 1999). Tato zjištění informují o faktu, že děti s ADHD mají obtíže s kontrolou svého chování, protože mají oslabenou schopnost selektivně zaměřit pozornost na důležité podněty a ignorovat podněty irelevantní. Tyto nálezy kromě jiného přispívají k poznání, že ADHD je porucha „intence“ (pohotovosti k odpovědi), která může vyplývat z rozdílů ve vývoji frontálních laloků.

Pravá hemisféra hraje roli také v oblasti sociálních dovedností, což je, jak již bylo uvedeno, jednou z problematických oblastí u jedinců s ADHD. Miller (2006) zjistil, že u dětí s ADHD, u kterých vykazuje pravá hemisféra určité morfologické změny, dochází k významnému deficitu sociálních dovedností. Malá (2002) dále uvádí, že během fetálního vývoje nedochází k výrazně asymetrickému vývoji hemisfér, avšak ztráta asymetrie ve prospěch pravé hemisféry není jen u ADHD, ale v případech poruch časného vývoje mozku (Malá, 2002).

Tyto nálezy potvrdili a rozšířili Emond a kol. (2009), kteří uvádějí, že na patofyziologii ADHD se podílejí zejména **frontostriální** oblasti mozku, popsali redukci celkového objemu mozku, prefrontálního kortexu, bazálních ganglií a cerebella (Emond et al., 2009). K obdobným zjištěním došli také Castellanos a kol. (2002) a další odborníci (Krain, Castellanos, 2006). Uváděno je dále významné zmenšení velikosti corpus callosum (Emond et al., 2009), ačkoli některé studie poukazují pouze na zmenšení jeho určitých částí (Luders et al., 2009).

Klíčové neuroanatomické charakteristiky pacientů s ADHD lze shrnout tak, jak je shrnuli v metaanalýze Ellison-Wright a kol. (2008):

- U pacientů s ADHD dochází ke změnám v objemu **frontálního laloku a nucleus caudatus**.
- U pacientů s ADHD dochází k celkové **redukci šedé hmoty mozkové** v oblasti putamen a globus pallidus.

- Oblast **striata** hraje v symptomatologii ADHD významnou roli.
- Studie zaměřující se na poškození mozku objevily silnou asociaci mezi symptomy ADHD a lézemi v pravé posteriorní oblasti **putamen**. Ukazuje se, že redukce těchto subregionů z důvodu poranění nebo nedostatečné velikosti mohou ústit v obdobné behaviorální projevy jako ADHD.

Kromě změn v objemu některých částí mozku je významným zjištěním, že u dětí s ADHD pravděpodobně dochází k **opožďení kortikální maturace**, kdy úroveň maturace šedé hmoty mozkové vykazuje oproti kontrolám opožďení až o 3 roky (Shaw, Rabin, 2009; Shaw et al., 2006). Opožďení je nejvýznamnější v prefrontálních oblastech, důležitých pro kontrolu a kognitivní procesy zahrnující pozornost a „motorické plánování“ (Shaw et al., 2006; 2007).

Anatomické změny mozku u pacientů s ADHD jsou stále předmětem sledování a bezpochyby budou identifikovány další významné charakteristiky. Ellison-Wright a kol. (2008) nicméně zdůrazňují, že problémem je, že většina studií se zaměřuje na takové oblasti mozku, které je snadnější zkoumat (větší oblasti lze lépe zmapovat a analyzovat než takové, které jsou malé a mají větší hustotu), a tak mohou být kritické oblasti mozku opomenuty.

4.1.2 Neurofyziologické změny

Rozvoj poznatků v oboru neurofyziologie poukazuje na možné biologické aspekty ADHD, umožňuje tak přesnější diagnostiku i léčbu. Doposud není jednoznačná shoda v oblasti elektrofyziologických korelátů ADHD. Na základě dostupné literatury však můžeme konstatovat, že děti s ADHD oproti dětem v kontrolních skupinách vykazují jisté specifické abnormality, které z neuropsychologického hlediska úzce souvisejí s klinickými projevy poruchy.

Někteří autoři (např. Serman, 2000) v současné době předpokládají, že ADHD vzniká jako následek **chemického narušení** oblastí **prefrontálního kortexu** nebo oblastí s ním spojených. To následně vede k poruše schopnosti inhibice adekvátní emoční odpovědi. Výsledkem je neadekvátní kognitivní nebo behaviorální odpověď a snížená pozornost a kontrola.

Sterman (2000) uvádí, že více než 90 % dětí s ADHD vykazuje **změny v EEG**, a to v oblasti prefrontálního a senzomotorického kortexu se sníženou nebo inhibovanou aktivitou ve všech kortikálních oblastech. V tomto ohledu je však důležité zmínit to, že některé z těchto změn jsou pro děti ve věku mladším osmi let normální, a proto je velmi důležité, u jakých věkových skupin jsou dané charakteristiky zjišťovány. Clarke a kolektiv (2003) v této souvislosti poukazují, že děti s nejméně výraznými odchylkami na EEG se častěji jeví jako neklidnější, s větší mírou poruch v chování. Neurofyziologicky byly tyto nálezy interpretovány jako projev nízké úrovně aktivace CNS, jež je spojena se sníženou inhibiční schopností mozku. Děti nejvíce neklidné a nesoustředěné mají tedy na rovině neurofyziologické relativně nižší hladinu aktivace a schopnost aktivace a kontroly vlastní aktivity.

Výsledky využití strukturální a funkční magnetické rezonance (fMR) přinášejí informace o tom, že u jedinců s ADHD jsou oblasti zodpovědné za kontrolu pozornosti, pracovní paměť a inhibici reakcí jednak menší, ale také méně aktivní (Faraone et al., 1999). Například Paclt (1998) uvádí snížený krevní průtok a menší metabolickou aktivitu zejména v prefrontálních a ve frontálních limbických oblastech. Bush a kol. (1999) popsali odlišnosti v aktivitě přední mozkové kůry a kognitivních funkcích u nemedikovaných jedinců s ADHD. Pomocí fMRI měřili průtok krve během zadaného úkolu. Bylo prokázáno, že jedinci s ADHD mají delší reakční čas a při plnění úkolu jsou aktivovány odlišné části mozku. Tyto nálezy podporují např. také Amen a Carmichael (1997), kteří zjistili u 65 % dětí s ADHD významně nižší průtok krve prefrontálním kortexem během úkolů zaměřených na pozornost a dokonce u 22 % zjistili nižší průtok krve i v období klidu.

Sníženou aktivitu oblastí souvisejících s pozorností a kognicí potvrdili Silk a kol. (2009), kteří prokázali hypofunkci bílé hmoty mozkové u skupiny 15-ti pacientů s ADHD ve věku 8-18 let. Pomocí metody zobrazování difuzních tenzorů (DTI - Diffusion Tensor Imaging) byly zjištěny vývojové změny v drahách kortikální bílé hmoty v prefrontální oblasti a drahách obklopujících bazální ganglia a cerebellum. Jak bylo později potvrzeno, toto pravděpodobně odráží snížení myelinizace axonů, což může vyvolávat pokles rychlosti neuronové komunikace (D'Agati et al., 2010). Tyto nálezy mohou být významné jak pro diagnostiku, tak terapii ADHD (Silk et al., 2009).

Jak uvádí Cubillo a kol. (2012), výzkumy poukazují na to, že strukturální a funkční změny ve frontálně kortikální a frontálně subkortikální oblasti přetrvávají do dospělosti, přestože

dochází k relativnímu zlepšení symptomatiky. Autoři potvrdili perzistenci funkčních změn u dospělých s ADHD vztahujících se k dysfunkci kognice, pozornosti a motivaci, ve frontálněkortikálních a subkortikálních oblastech.

Omezením výše uvedených zjištění ale mohou být malé počty sledovaných pacientů. Přestože se ukazuje, že u jedinců s ADHD existují určité rozdíly na úrovni mozku a jeho aktivity, určitá variabilita v této oblasti se vyskytuje i v běžné populaci. Kritici těchto studií a obecně tohoto přístupu uvádějí, že výzkumy mozku jsou limitovány malými soubory a nelze tak s jistotou říci, zda děti s ADHD mají skutečně typickou a unikátní charakteristiku z hlediska velikosti a aktivity mozku (viz např. Doggett, 2004).

4.1.3 Poruchy neurotransmise

Studie zabývající se neurochemickými procesy v mozku poukazují na změny v dopaminové a noradrenalinové neurotransmisi (např. Prince, 2008; Rubia et al., 2012). Tzv. „katecholaminová hypotéza“ předpokládá, že ADHD se rozvíjí v důsledku snížené produkce nebo sníženého využití katecholaminů (dopaminu a noradrenalinu) v mozku.

Noradrenalin a dopamin jsou strukturně velmi podobné látky. Dopamin je prekurzorem v syntéze noradrenalinu a oba neurotransmitery jsou významné v procesech pozornosti, nicméně mají odlišné, vzájemně doplňující se role. (Levy, 2009). Snížená aktivita dopaminu ve frontálních lalocích vede k poklesu kognitivních funkcí jako je paměť, pozornost a motivace (Rubia et al., 2012). Na animálních modelech bylo zjištěno, že motorická hyperaktivita je asociována jak s hypodopaminerním (Cardinal et al., 2001), tak hyperdopaminerním stavem (Viggano et al., 2002), což vypovídá o tom, že oba dva extrémy souvisejí s behaviorální a kognitivní deregulací (Solanto et al., 2001).

Literatura v tomto směru ale přináší nejednoznačné, až kontroverzní informace. Zatímco některé studie poukazují na zvýšené hladiny dopaminu, jiné uvádějí v souvislosti s ADHD jeho snížené množství (Rubia et al., 2012). Jak ale uvedli Fusar-Poli a kol. (2012), ukazuje se, že hladina dopaminu je velmi úzce spojena s tím, zda pacient užívá dlouhodobě stimulantia, a proto můžeme v publikovaných studiích nalézat rozpory. Pacienti, kteří stimulantia nikdy neužívali, mají snížené množství dopaminových transportérů v mozku, zatímco pacienti, kteří

stimulancia užívali dlouhodobě, mají extrémně zvýšené množství. Autoři uvádějí, že jde pravděpodobně o kompenzační mechanismus, kdy jako reakce na zvýšené hladiny dopaminu organismus vybuduje abnormální množství dopaminových transportérů.

4.2 Variabilita endokrinní aktivity u ADHD

V souvislosti s ADHD se hovoří o neuro-endokrinních změnách. Kromě dopaminergního a noradrenergního systému, které u ADHD hrají významnou roli, se však můžeme setkat s dysregulací endokrinního systému a změnami v hladinách hormonů. Tato oblast je dosud velmi málo popsána a dostupná literatura uvádí pouze nejasné závěry, přesto je významná a neměla by být opomíjena.

4.2.1 Stresové hormony

Odchytky v aktivitě hypotalamo-pituitární-adrenokortikální (HPA) osy mohou být dle odborníků v některých případech kauzálním faktorem rozvoje psychopatologie (např. Hatzinger et al., 2007). Současné studie poukazují na pravděpodobný význam HPA osy a ADHD (Ma et al., 2011, Anu-Katriina et al., 2011; Budziszewska et al., 2010; van West et al., 2009).

Aktivitu hypotalamo-pituitárně-adrenokortikální osy je možné hodnotit pomocí měření hladiny **kortizolu**. Kortizol zvyšuje celkovou pohotovost organismu při zátěžových situacích a má řadu účinků, včetně stimulace CNS – zvyšuje její dráždivost, emoční labilitu. Existují rozdíly v jeho hladině u dětí a dospělých a mezi pohlavími - u dětí bylo např. zjištěno, že dívky vykazují vyšší bazální i stresem indukovanou aktivitu ve srovnání s chlapci (Hatzinger et al., 2007).

Vyšší hladiny kortizolu byly popsány u agresivních a impulzivních jedinců, oproti tomu nízké hladiny u osob s nedostatkem emocí (např. Barzman et al., 2010). Nízké hladiny kortizolu mohou souviset také s některými poruchami a byly popsány také u dětí s ADHD (např. Stadler et al., 2011). Vedle hladiny kortizolu byla v souvislosti s ADHD sledována také hladina adrenokortikotropního hormonu. Nicméně rozdíl v jeho hladině u těchto jedinců shledán nebyl (Ma et al., 2011).

Následující tabulka podává přehled nálezů aktivity osy HPA. V některých případech byla prokázána snížená bazální hladina kortizolu a snížená odpověď na stresové podněty – prokázána nízkým vzestupem hladiny kortizolu (King et al., 1998; Freitag et al., 2009; Ma et al., 2011). Zejména skupina dětí s ADHD Hyperaktivně-impulzivního typu vykazuje nižší

hladiny kortizolu oproti skupině Predominantně nepozornostního typu a Kombinovaného typu ADHD. Oproti neklinické populaci pak skupina dětí s ADHD (bez ohledu na jednotlivé subtypy) vykazuje významně nižší hladiny kortizolu (226.47 ± 129.12 nmol/L ADHD vs. 384.53 ± 141.43 nmol/L kontrolní skupina, $P < 0.001$) (Ma et al., 2011). Rozdíly v hladinách kortizolu mezi jednotlivými podtypy ADHD uvádějí také Van West a kol. (2009). Ke zvýšené hladině kortizolu jak před působením, tak po působení stresu dle autorů dochází u Predominantně nepozornostního typu, zatímco u Kombinovaného typu (ADHD-C) jsou hladiny kortizolu jak oproti Predominantně nepozornostnímu typu, tak oproti kontrolám výrazně nižší. U ADHD-C zejména dochází k charakteristicky snížené odpovědi na stresové podněty (van West et al., 2009).

Výše uvedené nálezy však nemohou být zobecněny, protože naopak jiné studie u pacientů s ADHD výrazný rozdíl v hladinách kortizolu neprokázaly (např. Hastings et al., 2009). Freitag et al. (2009) zjistili, že ke snížení hladiny kortizolu dochází pouze u dětí, které mají navíc komorbidní poruchu opozičního vzoru, zatímco u dětí pouze s ADHD, ani u dětí s ADHD a poruchami chování nebo úzkostnou poruchou tyto nálezy potvrzeny nebyly.

Tabulka 2 Aktivita hypotalamo-pituitární-adrenokortikální osy a ADHD (podle Frindik, 2009)

Studie	Soubor	Diagnóza/ Charakteristika vzorku	Sledovaný parametr	Výsledky
Hatzinger et al., 2007	102 (59 chlapců, 43 dívek), věk 5 let	Hyperaktivita, impulzivita, emoční problémy u chlapců, pozitivní emoce u dívek	Bazální adrenální aktivita	Zvýšená adrenální aktivita oproti kontrolám
			Adrenální aktivita pod vlivem stresu	Zvýšená adrenální aktivita oproti kontrolám
Freitag et al., 2009	128 ADHD, věk 6-13 let 96	ADHD bez komorbidit a s komorbidní	Hladina kortizolu po probuzení	Snížená hladina kortizolu u ADHD

	kontrol, věk 6-12 let	ODD, poruchami chování a úzkostnou poruchou		s komorbidní ODD
	128 ADHD, věk 6-13 let	ADHD s aktuálním psychosociálním rizikem nebo stresovými faktory a ADHD bez psychosociálního rizika či stresových faktorů		Zvýšená hladina kortizolu u jedinců s nepříznivým rodinným prostředím, konflikty v rodině a v závažných životních situacích
Hastings et al., 2009	170 ADHD, školní věk	ADHD s komorbidními poruchami chování a úzkostnou poruchou, ADHD bez těchto komorbidit	Kortizol ve slinách po probuzení, bazální kortizol	Žádný rozdíl v bazálních hladinách kortizolu u sledovaných skupin
			Kortizol ve slinách po působení stresu	Zvýšená hladina kortizolu po působení stresu u skupiny s ADHD a s komorbidní úzkostnou poruchou
van West et al., 2009	76 ADHD, 6-12 let	ADHD-C, ADHD- I	Kortizol ve slinách během psychologického testu stresu	U ADHD-I zvýšená hladina kortizolu oproti kontrolám, u

				ADHD-C snížená hladina kortizolu oproti kontrolám
Barzman et al., 2010	děti a dospívající	Impulzivní a agresivní rysy	Kortizol	Zvýšená koncentrace kortizolu
		necitlivost, bez emocí		Snížená koncentrace kortizolu
Stadler et al., 2011	36 ADHD, chlapci, věk 8-14 let	Zvýšená necitlivost, bez emocí	Kortizol ve slinách před působení stresu a po něm	Snížená HPPA aktivita u ADHD se zvýšenou necitlivostí oproti ADHD s nižším výskytem tohoto znaku
Ma et al., 2011	ADHD, chlapci, věk 6-14 let	ADHD-HI, ADHD-I, ADHD kombinovaný typ	Bazální kortizol v 8:00	Nejnižší bazální hladina kortizolu u ADHD-HI
			Hladina adrenokortikotropního hormonu (ACTH)	Žádný rozdíl
	chlapci, věk 6-14 let	ADHD vs kontroly	Bazální kortizol v 8:00	Nižší bazální hladina kortizolu u ADHD
			Hladina ACTH	Žádný rozdíl

Anu- Katriina et al., 2011	272 ADHD, věk 8 let	Škály „ADHD-IV Rating Scale“ a „Child Behavior Checklist (CBCL)“	Denní kortizol ve slinách	Žádný vztah mezi sledovanými symptomy a denní hladinou kortizolu
		Škály „ADHD-IV Rating Scale“, „CBCL“, „Trier Social Stress Test for Children (TSSTC)“	Kortizol ve slinách po působení stresu	Nižší hladina kortizolu po působení stresu u dětí s ADHD-I

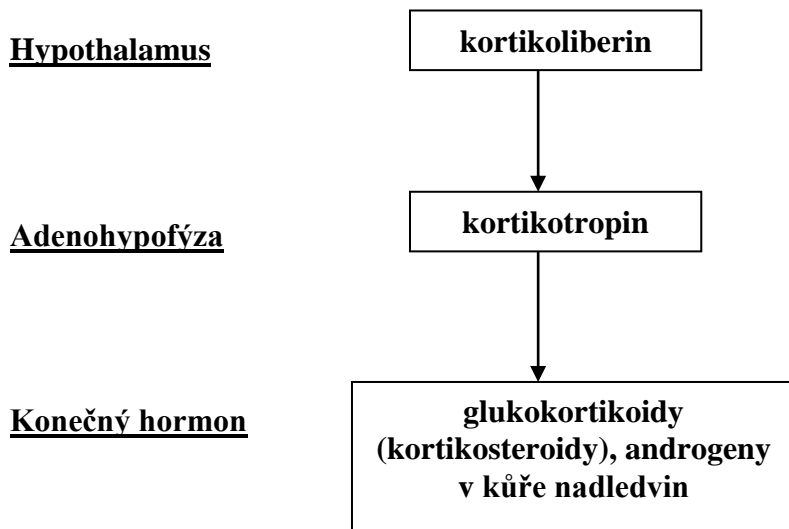
V oblasti sledování změn v aktivitě hypotalamo-pituitární-adrenokortikální osy u jedinců s ADHD tak nalézáme nejednoznačná zjištění. Nedostatek longitudinálních studií v této oblasti nedovoluje tyto nálezy jednoznačně interpretovat.

Variabilita v uvedených nálezech je způsobena jak heterogenitou subtypů ADHD a výskytem komorbidních diagnóz (Hastings et al., 2009), tak rozdílnou metodikou sledování hormonální aktivity, ale také vlivem prostředí, které působí na hladinu kortizolu (stresové události, rodinné prostředí, škola) a obtížným zajištěním stejných podmínek u sledovaných skupin (Freitag et al., 2009). Van West a kol. (2009) uvádějí, že faktorem, který může mít na výsledky významný vliv, jsou zejména stresové události v životech posuzovaných osob a případné zkušenosti sledovaných osob se závislostí. Zdůrazňují, že není možné zajistit v tomto směru stejné podmínky u všech testovaných. Nelze určit, zda je zvýšená hladina kortizolu kauzálním faktorem problémového chování nebo zda je pouze jednou z řady doprovodných charakteristik (van West et al., 2009).

V souvislosti s tělesným růstem je nutné uvést, že kortizol, patřící do skupiny glukokortikoidů, působí také na produkci růstového hormonu. Glukokortikoidy obecně růst tlumí, snižují produkci růstového hormonu. Nálezy nižší hladiny kortizolu u dětí s ADHD by se mohly částečně podílet na nižším tělesném vzrůstu, který je v odborných pracích uváděn

(např. Ptáček et al., 2009a, 2009b). To je však pouze na úrovni hypotéz, neboť literatura zabývající se touto problematikou dosud není k dispozici.

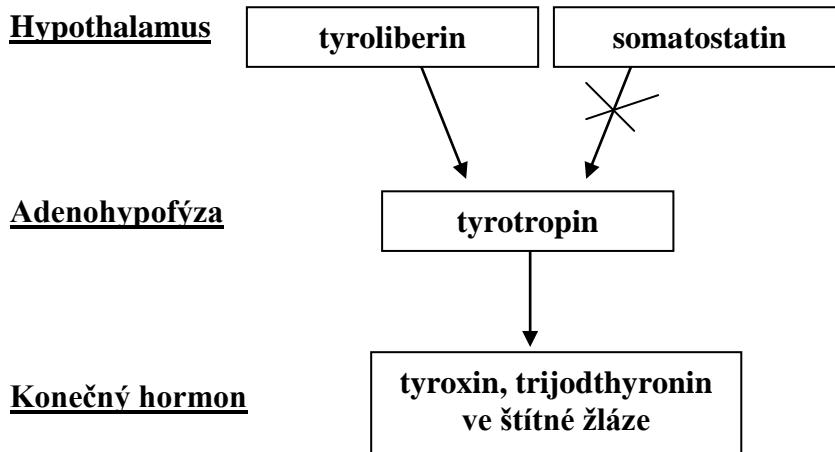
Obrázek: Schéma působení kortikotropní osy (podle Šmahel, 2001)



4.2.2 Hormony štítné žlázy

Další oblastí endokrinních funkcí, která byla u pacientů s ADHD sledována, jsou hladiny hormonů štítné žlázy (trijodthyronin - T3, tyroxin - T4, thyrotropin - TRH).

Hormony štítné žlázy mají široké spektrum účinků. Významně se podílejí také na tělesném růstu, zejména v prenatálním období a období puberty, a metabolismu celého organismu. Velice zajímavá zjištění by tak mohly přinést studie zabývající se aktivitou štítné žlázy a souvislostmi s rozdíly v tělesném vývoji u pacientů s ADHD. Tyto vztahy dosud nebyly popsány.

Obrázek: Schéma působení tyrotropní osy (podle Šmahel, 2001)

Odborná literatura přináší poznatky pouze o změnách aktivity štítné žlázy u pacientů s ADHD ve vztahu k výskytu jednotlivých symptomů, z hlediska možnosti jejich vlivu na rozvoj symptomů hyperaktivity a impulzivity.

Weiss et al. (1993) uvedli, že prevalence abnormalit funkce štítné žlázy je u ADHD vyšší než u normální populace (5,4% vs 1%). Tento nález pak částečně potvrdil Hauser a kol. (1997), kteří našli pozitivní korelace mezi zvýšenou hladinou thyroideálních hormonů a přítomností hyperaktivity/impulzivity dle kritérií DSM-IV. Thyrotropin se symptomy nekoreloval. Trijodthyronin a tyroxin, přestože jejich hladiny nebyly významné v případě nepozornosti, významně pozitivně vysoce korelovaly se symptomy hyperaktivity/impulzivity. Autoři uvádějí, že korelace mezi koncentracemi thyroideálních hormonů a symptomy hyperaktivity však neprokazuje kauzalitu. Tento výzkum ale poukazuje na možný význam hormonů štítné žlázy u jedinců s ADHD a také informace o rozdílném fungování u jedinců se symptomy nepozornosti a symptomy hyperaktivity.

Na rozdíly v hladinách hormonů štítné žlázy u různých typů ADHD poukázal také Stein a kol. (2003), kteří zjistili nízké koncentrace volného tyroxinu u ADHD Predominantně nepozornostního typu, ale nikoli u ADHD Kombinovaného typu. Koncentrace volného T4 byly asociovány s emoční labilitou, vyššími obavami a nižším hodnocením problémů s pozorností. Nebyly však asociovány s přítomností symptomů hyperaktivity, což vyvrací nálezy Hauser a kol. (1997).

Významné rozdíly ve fungování štítné žlázy neprokázali ani Spencer a kol. (1995), kteří sice pozorovali mírné změny v hladinách hormonů štítné žlázy, ale nikoli na statisticky významné rovině. Stejně tak i Toren a kol. (1997) sice zjistili hladiny celkového

trijodthyroninu mírně nad hladinou normálu, nicméně ne statisticky významně oproti kontrolám. Hladiny celkového thyroxinu a volného tyroxinu a celkové zpětné vychytávání trijodthyroninu vykazovaly normální hladinu.

O fungování štítné žlázy u jedinců s ADHD zatím tedy není možné konstatovat jednoznačné závěry. Nálezů jsou značně kontradiktorní a většina z nich je již staršího data a nelze je jakkoli uplatňovat např. v procesu diagnostiky (Soldin et al., 2002).

4.2.3 Endokrinní funkce tukové tkáně

U pacientů s ADHD se může častěji vyskytovat nadváha či obezita. Nicméně studií sledujících endokrinní aktivitu tukové tkáně, které by tento problém u těchto jedinců mohly pomoci vysvětlit, je velice málo.

Leptin, hormon produkovaný adipocyty, který má v těle celou řadu funkcí, kromě toho, že reguluje energetickou homeostázu, signalizuje množství tuku v organismu a energetické zásoby, také ovlivňuje paměť a učení (např. Graco et al., 2010). Jeho hladina koreluje s BMI, čím více je tukové tkáně, tím více je leptinu.

Reda et al. (2011) sledovali hladinu sérového leptinu u dětí a adolescentů s ADHD (věk 6-18 let), s BMI na 95. percentilu nebo vyšším. Hladina leptinu pozitivně korelovala s BMI. Nalezli významný vztah mezi jedinci s ADHD a kontrolami z hlediska IQ a hladin sérového leptinu. Sérový leptin vykazoval jasnou souvislost s IQ. Na základě těchto nálezů by tedy leptin mohl být ukazatelem poklesu kognitivních schopností u jedinců s ADHD.

Vztah leptinu a chuti k jídlu je znám, nicméně velmi málo je známo o souvislostech s účinky methylfenidátu, u kterého se uvádí snížení chuti k jídlu jako jeden z nejčastěji se vyskytujících vedlejších účinků léčby (např. Faraone, 2008). Iseri et al. (2007) však uvádějí, že při dávce methylfenidátu s krátkým účinkem 0,6 mg/kg nedošlo ani ke snížení chuti k jídlu, ani změně metabolických charakteristik, jako je BMI a hladiny insulinu a leptinu. Nicméně hladina leptinu může mít vztah k dávkování léčby, neboť studie na zvířatech potvrdily významně vyšší hladiny leptinu v případech nízkého dávkování metylfenidátu ve srovnání s vysokými dávkami (Mattison et al., 2011). Tyto nálezy mohou být významné pro klinickou praxi, nicméně na základě těchto výsledků zatím není možné vyslovovat závěry.

4.3 Souhrn

U ADHD byly popsány některé specifické charakteristiky na úrovni neuroanatomie mozku a neuroendokrinního systému.

Na vzniku poruchy se v této souvislosti pravděpodobně podílejí specifické změny, které vedou k chemické deregulaci v mozku. Byla popsána řada změn jak v objemu některých částí mozku (např. Emond et al., 2009) a jejich maturace (např. Shaw, Rabin, 2009), tak jejich aktivitě (např. Clarke et al., 2003; Stark et al., 2011). Jednotná zjištění se týkají zejména pravého frontálního laloku, kdy abnormality ve struktuře a funkci pravého frontálního regionu mohou přispívat k behaviorálním deficitům spojeným s ADHD.

Fungování endokrinního systému se může u pacientů s ADHD v některých ohledech lišit. Někteří autoři hovoří o změnách v aktivitě hypotalamo-pituitárně-adrenokortikální osy a koncentracích stresových hormonů. Uvádějí nižší hladiny kortizolu, jak bazální, tak hladiny po expozici stresové události (Stadler et al., 2011). Odchytky ve fungování byly popsány také u štítné žlázy a produkci trijodthyroninu a tyroxinu (Stein et al., 2003). Pozornost byla rovněž věnována změnám endokrinní aktivity tukové tkáně. Nálezy vyšší hladiny leptinu u dětí s ADHD by mohly mít souvislosti jak s poklesem kognitivních schopností, tak popisovanými změnami v tělesné hmotnosti (Reda et al., 2011).

Poznatky o neuroendokrinní aktivitě u ADHD přináší významné informace jak z hlediska lepšího porozumění ADHD a jeho etiologii, tak na úrovni klinické, kdy tyto informace mohou vést ke zvýšení efektivity léčby a jejího plánování.

5 Genetická variabilita ADHD

Tato kapitola podává přehled o genetických souvislostech ADHD. Představeny jsou zde nejvýznamnější asociace genů dopaminergního, serotonergního a noradrenergního systému a vybrané další geny a jejich varianty.

V současné době je všeobecně uváděno, že ADHD vykazuje vysokou míru genetické podmíněnosti. Studie v 90. letech poukazyvaly na to, že 30 - 35% sourozenců se shoduje v kritériích ADHD (Biederman et al., 1990). Novější nálezy zjištěné u monozygotních dvojčat poukazují na to, že heritabilita symptomů ADHD se pohybuje až okolo 75 % (Biederman et al., 2005; Faraone et al., 2010). Genetické faktory se na rozvoji ADHD nepochybně podílejí, mechanismus však stále není zcela objasněn (Curatolo et al., 2010).

5.1 Genetické studie

Obdobně jako u jiných psychiatrických poruch vycházejí hypotézy o tom, že ADHD je z velké míry dědičná porucha, z výsledků studií rodin, dvojčat a adopčních studií. Vzhledem k tomu, že v případě rodin se zvažuje vyšší míra vlivu faktorů prostředí, důraz je kladen zejména na studie dvojčat a adopční studie (Joseph, 2000). Byla popsána řada kandidátních genů regulujících systémy neurotransmitterů a byly objeveny potenciální vazby ADHD s určitými specifickými oblastmi na chromozomech 5p13, 6q12, 16p13, 17p11 and 11q22-25 (např. Fisher et al., 2002, Ogdie et al., 2003). Nicméně většina asociací není dostatečně prokazatelná (např. Franke et al., 2009).

5.1.1 Studie rodin a studie dvojčat

Adopční studie a studie dvojčat a rodin ukazují, že existuje silný genetický podíl na rozvoji ADHD (např. Mick et al., 2009; Ouellet-Morin et al., 2008). V 90. letech odborná literatura uváděla, že okolo 25 % dospělých s anamnézou hyperaktivity má dítě s ADHD (Biederman et al., 1990; Zametkin et al., 1990). V současné době se uváděná heritabilita pohybuje až okolo 76 % (Faraone et al., 2005).

Existuje pravděpodobně také vysoká heritabilita komorbidních poruch. Coolidge a kol. (2000) uvádějí, že existují genetické souvislosti mezi ADHD, CD, ODD a exekutivními

dysfunkcemi. Autoři uvádějí heritabilitu 82 % pro ADHD, 74 % pro kompulzivní poruchu, 61 % pro komorbidní opoziční vzdorovitou poruchu a 77 % pro poruchu exekutivních funkcí.

5.1.2 „Linkage“ studie

V případě heterogenních poruch, jakou je i ADHD, je popsána celá řada kandidátních genů. Vazebné studie jsou robustní metodou pro identifikaci genů hrajících roli v rozvoji genetických poruch, kdy u vybrané skupiny rodin s frekventním výskytem onemocnění, případně u souboru sourozenců sdílejících určitý fenotyp je zjišťováno, jestli postižení jedinci významně častěji nesdílejí některé alely.

Komplikací tohoto typu studií je však rozsáhlost sledovaného souboru. Fisher a kol. (2002) u souboru 126 dvojčat poukázali na možné související oblasti 2q24, 5p12, 10q26, 12p13, 12q23 a 16p. Jiné lokusy prezentovali Ogdie a kol. (2003) na základě analýzy u 270 dvojčat, která odhalila souvislosti oblastí 5p13, 6q14, 11q25, 17p11. Další studie zahrnující 308 dětí s ADHD potvrdila význam 5p13, 6q12, 17p11 (Ogdie et al., 2004). Bakker et al. (2003) popsali souvislost lokusů 5p13, 7p13 a 9q33, Acosta a kol. (2004) uvedli vazby 4q13, 5q33, 8q11, 11q22, 17p11 a na 8q11.23.

Jak je z uvedených výsledků zřejmé, nejčastěji je replikován nález lokusů 11q22 a 17p11 (Acosta et al., 2004; Bakker et al., 2003; Fisher et al., 2002; Ogdie et al., 2003). Novější studie (Arcos-Burgos et al., 2004; Asherson et al., 2008; Bakker et al., 2003; Faraone et al., 2008; Hebebrand et al., 2006; Ogdie et al., 2003; Romanos et al., 2008; Zhou et al., 2008a,b) pak poukazují na význam oblasti 16q21-16q24.

5.1.3 Asociační studie

Asociační studie se přímo zaměřují na testování vztahu mezi konkrétní alelou, genotypem nebo haplotypem a danou poruchou. Většinou mají charakter kontrolované studie, kdy je porovnáváno relativní zastoupení určité genetické varianty mezi skupinami, z nichž jedna má danou poruchu či onemocnění a druhá nikoli. Takto je možné testovat genetické varianty čistě funkčních kandidátních genů nebo takových, na které ukázala předchozí vazebná analýza. Nové metody umožňují rozsáhlé využití asociační analýzy, kdy např. při použití čipů mohou být současně testovány desítky až stovky tisíc jednonukleotidových polymorfismů (SNP) (Franke et al., 2009).

Snahy o hledání celogenomových asociací zatím nepřinesly výsledky, a to především z důvodu malých vzorků a velké heterogenity (Franke et al., 2009).

Na vzniku ADHD se dle dosavadních studií podílí řada genů. Dle současných výsledků studií neexistují geny, které by ADHD přímo způsobovaly, ale je celá řada kandidátních genů, které mají podíl na rozvoji poruchy. Mezi hlavní kandidátní geny patří zejména geny dopaminergního, noradrenergního serotoninergního a GABAergního systému (geny pro transportéry a receptory transmiterů, geny pro některé enzymy - dopamin- β -hydroxylasa, monoaminoxidasa, katechol-O-methyltransferasa).

Molekulárně genetické studie se zaměřují především na geny dopaminového systému – dopaminových receptorů a transportéru. Animální a humánní studie poukázaly na význam dopaminového systému v regulaci pozornosti. Souvislost mezi ADHD a dopaminovým systémem podporují výzkumy zaměřené na působení stimulantů, která blokují přenašeč pro reuptake, a tím zvyšují koncentraci dopaminu v synaptické štěrbině.

Nejdůležitější a nejvíce replikované kandidátní geny jsou dopaminergní geny pro dopaminový transportér (DAT) a dopaminové receptory (DRD1, DRD4, DRD5) a monoaminoxidázu A (MAO-A). Výzkum se v současné době zaměřuje zejména na geny: DRD4, DAT, DRD5, DBH, 5HTT, HTR1B, SNAP25, DRD2, DRD3, MAO, ADRA2A, GABA A3 a GABA B3 (Faraone et al., 2010).

5.2 Geny a jejich varianty

5.2.1 Dopaminový systém

DRD4 – gen pro dopaminový receptor 4

Gen pro dopaminový receptor DRD4 - ovlivňující postsynaptické působení dopaminu - je předmětem asociačních studií již od 90. let. DRD4 je gen s vysokým stupněm genetické variability, jedná se o jeden z nejvíce variabilních genů vůbec. Repetitivní úsek (48 párů bazí; bp) je důležitý při kódování čtvrté cytoplazmické smyčky („loop“) odpovědné za stavbu guanine-nukleotidových proteinů. Existuje velmi variabilní počet těchto repetitivních úseků. V souvislosti s ADHD byl popsán častější výskyt repetitivní alely (7x) úseku variabilních tandemových repetitivních úseků v kódujícím úseku genu. Tato alela byla nalezena u 41 % ADHD pacientů ve srovnání

s 21 % výskytem u kontrol. Souvislost této repetitivní alely s ADHD je nejvíce publikačně replikovaným nálezem ve studiích genetických variant u ADHD (Hammarman et al., 2004).

DAT1 – gen pro dopaminový transportér

Gen pro dopaminový transportér DAT1 (*SLC6A3*), který se podílí na dopaminergní transmissi, je dalším významným kandidátním genem. Opakovaně byla potvrzena asociace mezi ADHD a výskytem 10 variabilních tandemových repetitiv (VNTR) (480 bp) ve 3' nepřekládané oblasti (např. Jooper et al., 2007). Bylo zjištěno, že jedinci s variantou 10 repetitiv mají přibližně o 50 % větší denzitu v této oblasti než jedinci s jinými genotypy, což je v souladu s nálezy zobrazovacích studií, které poukazují na zvýšenou hustotu dopaminových transportérů ve striatu (Jooper et al., 2007).

Řada autorů uvádí význam variant 7-R DRD4 a 10-R DAT1 (např. Sagvolden et al., 2005). 7-R alela DRD4 může produkovat receptor, který je subsenzitivní k dopaminu, zatímco alela 10-R genu DAT1 může být spojena s mimořádnou účinností dopaminového transportéru při zpětném vychytávání (re-uptake dopaminu). Dle autorů Purper-Ouakil a kol. (2005), kteří srovnávali asociční studie rodin, zaměřené na varianty genů DAT1 a DRD4, však hraje gen DAT1 v rozvoji ADHD minoritní roli a souvislosti těchto genů s ADHD nejsou jednoznačné. Dle autorů je možné, že zatímco studie se zaměřují na 10-R alelu DAT1, ta může mít význam pouze určité vazby s jinou mutací, která přímo ovlivňuje funkci proteinu DAT1. Vliv může mít také interakce s environmentálními faktory.

Durston a kol. (2005) uvedli, že DAT1 je převážně exprimován v bazálních gangliích, přednostně v kaudatu, DRD4 je exprimován v prefrontálním kortexu. Demonstrovali tak užitečnost kombinace molekulárně genetických studií se zobrazovacími metodami, které mohou pomoci určit expresi genů v oblastech mozku důležitých pro procesy pozornosti.

DRD1 – gen pro dopaminový receptor D1

Gen DRD1 kóduje dopaminový receptor D1, který je nejpočetnějším dopaminovým receptorem v centrálním nervovém systému. Řídí neuronální růst a diferenciaci, zprostředkovává behaviorální odpovědi. Genetické analýzy identifikovaly různé polymorfismy uvnitř tohoto genu a v souvislosti s ADHD je uváděn zejména polymorfismus A-48G DdeI (Oades et al., 2008; Bobb et al., 2005).

DRD2 – gen pro dopaminový receptor D2

Gen DRD2, který kóduje dopaminový receptor D2, patří mezi nejstudovanější geny v psychiatrii, zejména u osob se závislostmi na alkoholu a nikotinu. Varianta A1 (polymorfismus TaqIA) souvisí s nižší úrovní exprese tohoto genu a tím i nižší denzitou receptorů D2 ve striatu (Laakso et al., 2005). Souvislost s ADHD nebyla jednoznačně prokázána. Přestože např. Paclt a kol. (2010) uvádějí vysokou pozitivní korelaci kombinovaného typu ADHD a ANKK1, metaanalýza provedená autory Gizer a kol. (2009), nezahrnuje tuto variantu mezi rizikové pro rozvoj ADHD.

DRD3 – gen pro dopaminový receptor D3

Gen DRD3 je gen pro receptor D3, který je lokalizován v limbických oblastech mozku, spojeních s kognitivní, emoční a endokrinní funkcí. Varianty Ser9/Gly jsou spojeny s odlišnou afinitou k dopaminu a předpokládá se tedy možná souvislost s ADHD (Muglia et al., 2002; Kopeckova et al., 2008; Davis et al., 2009). Gen DRD3 je předmětem rovněž řady farmakogenetických výzkumů sledujících účinnost léčby u ADHD (Leggio et al., 2011). Výsledky studií však informují pravděpodobně o nevýznamné roli DRD3 v případě ADHD (Muglia et al., 2002).

DRD5 - gen pro dopaminový receptor D5

DRD5, gen pro receptor D5, a jeho (CA)(n) polymorfismus, je spolu s dalšími geny dopaminergního systému, spojován především s ADHD, nicméně tomuto genu se přisuzuje mírnější vliv. Ačkoli studie opět vykazují značnou heterogenitu, metaanalýza poukázala na signifikantní asociaci alely 148 bp s ADHD (Gizer et al., 2009).

DBH – gen pro dopamin-beta-hydroxylázu

Gen DBH je zodpovědný za syntézu enzymu dopamin-beta-hydroxylázy, katalyzující oxidativní hydroxylaci dopaminu, čímž dochází k přeměně na noradrenalin (např. Moon et al., 2010). Tento gen je jedním z kandidátních genů pro úzkostné poruchy (Itoi et al., 2010) a ADHD (Paclt et al., 2009).

Varianta DBH-1021C/T je asociována s nižší aktivitou dopamin-beta-hydroxylázy a souvisí s výskytem poruch chování a ADHD (Zhang et al., 2005; Paclt et al., 2009). Zhang a

kol. (2005) uvádějí, že T alela se vyskytuje u ADHD Kombinovaného typu, zejména v případech, kdy se spolu s ADHD vyskytují i komorbidní poruchy chování.

Uváděna je významná asociace ADHD s dalšími SNP polymorfismy, zejména rs2519152 (Daly et al., 1999; Bhaduri et al., 2010). Polymorfismus rs2519152 a také rs1611115 a rs1108580 totiž úzce korelují s aktivitou dopa-beta-hydroxylázy. Metaanalýza šesti studií potvrdila vztah dvou funkčních polymorfismů rs1108580 a rs1611115 a nízké koncentrace DBH v plazmě, nicméně prokázala vysokou heterogenitu studií (Gizer et al., 2009).

5.2.2 Serotonergní systém

SLC6A4 – gen pro serotoninový transportér (5HTT)

Gen kódující serotoninový transportér a jeho délkový polymorfismus v oblasti promotoru patří mezi nejstudovanější geny v souvislosti s duševními poruchami. Krátká varianta (S) je spojována s nižší aktivitou transportéru a s vyšší senzitivitou k podnětům vyvolávajícím úzkost a strach, s vyšší mírou depresivity a úzkostnosti (Blom et al., 2011). Alela L pravděpodobně přispívá k projevům vyšší agresivity, psychomotorického neklidu a emoční nestability. Vztah genu pro serotoninový transportér a ADHD je však v literatuře popsán značně kontroverzně (Kuželová et al., 2010). Literatura uvádí, že mezi jedinci s ADHD se vyskytuje genotyp S/S s menší frekvencí než v normální populaci, častější jsou heterozygoti a homozygoti L/L. Někteří autoři však poukazují pouze na asociaci genotypu L/L s projevem v oblasti zvýšené agrese, psychomotorického neklidu, dráždivosti a emoční nestability (Kuželová et al., 2010).

HTR1B – gen pro serotoninový 1B receptor

Ze skupiny serotoninových receptorů uvádějí studie v souvislosti s ADHD význam zejména genu pro serotoninový 1B receptor (Hawi et al., 2002; Quist et al., 2003; Smoller et al., 2006). Metaanalýza devíti studií prokázala mírný, ale významný vliv alely 861G (Gizer et al., 2009). Autoři našli souvislost zejména v případě podtypu nepozornostního (Smoller et al., 2006).

5.2.3 Noradrenergí systém

ADRA 1A - gen pro adrenergí α 1A-receptor

Noradrenalinový systém ovlivňuje pozornost, proces učení a paměť. V patogenezi ADHD se předpokládá jeho význam jak na základě znalostí o účincích léčiv, kdy metylfenidát zvyšuje katecholaminovou aktivitu prostřednictvím zvýšení aktivity alfa 2A adrenergíhých receptorů, tak na základě studií na zvířatech (Andrews and Lavin, 2006).

U genu ADRA 1A byl sledován GG genotyp v případě polymorfismu 1291C-G SNP (rs1800544). Přestože např. Ronan a kol. (2003; 2006) popsali jeho asociaci s nepozornostním a kombinovaným podtypem ADHD, metaanalýza 11 studií tento vztah nepotvrdila (Gizer et al., 2009).

ADRA 2A – gen pro adrenergí α 2A-receptor

Obdobně je studován i vztah genu ADRA 2A a jeho jednonukleotidový polymorfismus v promotorové oblasti A -1291 C>G, která vytváří místo pro restriční enzym *MspI*. Přítomnost tohoto polymorfismu je asociována s ADHD a prokazuje tak důležitou roli noradrenergíhého systému v etiologii ADHD (Schmitz et al., 2006).

SLC6A2 – gen pro noradrenalinový transportér

Gen pro noradrenalinový transportér je exprimován ve frontálním kortexu a reguluje zpětné vychytávání noradrenalinu a dopaminu. Přestože je noradrenalinový systém považován za významný v souvislosti s ADHD, jak již bylo uvedeno, nebyla potvrzena asociace s polymorfismy v genu pro tento transportér (SNP rs5569 v exonu 9, ani SNP T - C v intronu 13 - rs2242447) (Gizer et al., 2009).

5.2.4 Další

COMT - gen pro katechol-O-metyl transferázu

Katechol-O-metyl transferáza je důležitým enzymem v procesu degradace katecholaminů, tedy dopaminu, epinefrinu a norepinefrinu. Jednonukleotidová varianta (SNP) Val158Met v tomto genu má za následek čtyřnásobně rychlejší katabolizaci dopaminu a tím redukcí dopaminergní stimulace postsynaptického neuronu. Heinz a Smolka (2004) uvádějí, že přestože tato varianta silně ovlivňuje enzymatickou aktivitu, na chování má mírný vliv. Ovlivňuje však pracovní paměť, exekutivní funkce a pozornost. Asociaci s ADHD potvrzují i další autoři (Nobile et al., 2009; Heinz et al., 2004), přestože výsledky nejsou jednoznačné (např. Mills et al., 2004).

SNAP 25 – synaptosomal - associated protein

SNAP25, neuron-specifický protein podílející se na uvolňování katecholaminů, patří mezi další kandidátní geny pro ADHD (Kovács-Nagy et al., 2009). Studiemi byla potvrzena asociace mezi dvěma SNP variantami T1069C a T1065G a ADHD (Brophy et al., 2002; Kim et al., 2007).

TACR1 – gen pro tachykininový receptor 1

Gen pro tachykininový receptor, receptor prefrontálního kortexu, není natolik studovaným genem, avšak na zvířecích modelech bylo zjištěno, že vyřazení tohoto genu vede k hyperaktivitě (Yan et al., 2009). Myši vykazovaly sníženou koncentraci dopaminu v prefrontálním kortexu a nedostatečnou odpověď na amfetamin. Yan a kol. (2009) uvádějí, že tato kombinace určité neurochemické abnormality a typické odpovědi na psychostimulancia je velmi blízká charakteristice ADHD. Dále poukazují na vztah TACR1 genu k afektivnímu podtypu ADHD.

TPH1 a TPH2 – gen pro tryptofan hydroxylázu 1 a gen pro tryptofan hydroxylázu 2

Tryptofan hydroxyláza (TPH) řídí rychlost syntézy neurotransmiteru serotoninu. U obou forem TPH1, která je exprimována v řadě periferních tkání, i TPH 2, exprimované v neuronech, je zvažován význam v souvislosti s ADHD. U pacientů s ADHD byl identifikován

polymorfismus v intronu 7 (rs1800532) (Li et al., 2006) a dále tato asociace byla potvrzena metaanalýzou (Gizer et al., 2009). Ta naopak nepotvrdila význam TPH 2 a T alely (rs1843809), ačkoli některé studie uvádějí jeho význam v patogenezi ADHD (Walitza et al., 2005; Sheehan et al., 2005),

MAO - Monoamin oxidáza

Monoamin oxidázy A a B katalyzují deaminaci přirozeně se vyskytujících monoaminů, dopaminu, noradrenalinu a serotoninu. V 80. letech bylo zjištěno, že MAO inhibitory zlepšují symptomy ADHD (Zametkin et al., 1985), a proto začala být monoamin oxidáze věnována v této souvislosti větší pozornost. Dle dalších studií bylo zjištěno, že funkční polymorfismus 30bp VNTR sestávající ze 2-5 kopií je spojován s impulzivitou a agresivitou, (Manuck et al., 2000) a polymorfismy v tomto genu mají souvislost s ADHD (Jiang et al., 2006; Payton et al., 2001). Gizer a kol. (2009) však v metaanalýze neprokázali významnost těchto nálezů (Gizer et al., 2009).

5.3 Souhrn

V posledních desetiletích probíhá intenzivní studium kandidátních genů významných v psychiatrii, metodika těchto studií je velmi nejednotná a může způsobit nerelevantnost výsledků. Výsledky studií jsou nejednoznačné, což může být způsobeno mnoha faktory - malé počty sledovaných vzorků, heterogenita sledovaných onemocnění, ale také velmi významná etnická a národnostní různorodost studií a rozdíly v distribuci zmiňovaného polymorfismu mezi nimi. Právě rozdílnost distribuce alel v populaci způsobuje obtížnou interpretovatelnost, srovnatelnost a zobecnitelnost výsledků.

Studium genetických variant, které se podílejí na rozvoji ADHD, je v současné době velmi aktuální. Podíl genetických faktorů na rozvoji poruchy se uvádí téměř 75 %. Studie rodin a dvojčat v případě ADHD poukazují na vysokou heritabilitu této poruchy. Klinické genetické studie se zabývají geny účastnicími se v dopaminergním, serotonergním a noradrenergním systému a podtrhují význam oblastí 5p and 17q. Publikovány jsou pak zejména souvislosti s genem DAT a DRD4. Nicméně nálezy jsou velmi heterogenní. ADHD je však také velmi heterogenní poruchou, ať už svým projevem, tak genetickou podstatou.

Přestože je sledovaný soubor kandidátních genů a jejich variant velký a vzhledem k tomu, že nalezené asociace jsou nadějně, dosavadní výsledky rozšiřují naše poznání spíše na teoretické úrovni. Studium genetických faktorů a souvislost s heterogenitou příznaků a možné přítomnosti komorbidit je proto nicméně důležité k poznání podstaty této poruchy. Uplatnění získaných poznatků se dále nabízí v oblasti farmakogenetiky, neboť variabilita v odpovědi na léčbu ADHD je s vysokou pravděpodobností způsobena právě genetickými faktory, které jsou předmětem prvních farmakogenetických studií u ADHD. Farmakogenetika u ADHD je stále ještě v časném stadiu a další výzkum je nezbytný před tím, než budou poznatky použity v klinické praxi.

6 Variabilita tělesného vývoje u ADHD

Tato kapitola se zabývá variabilitou tělesného vývoje u dětí s ADHD. Představuje výsledky studií zaměřených na sledování tělesného vývoje u jedinců s touto poruchou, výsledky studií sledujících změny v tělesném vývoji u medikovaných dětí a souvislosti s užíváním medikace.

U dětí s ADHD dochází ke změnám psychického, ale i tělesného vývoje (Paclt et al., 2006; Ptáček et al., 2008; 2009a; 2009b; 2009c). Dle dostupných studií nacházíme zejména změny v tělesné výšce, hmotnosti a podílu tělesného tuku (Ptáček et al., 2009b; 2009c) a také častější výskyt obezity (Bazar et al., 2006; Waring et al., 2008).

Růstové a hmotnostní změny bývají často přisuzovány vlivu medikace stimulancií, nejběžněji užívanými psychofarmaky (Drappatz et al., 2006), které mohou provázet některé nepříznivé účinky, např. zpomalení růstu, snížená chuť k jídlu a pokles tělesné hmotnosti (Barkley et al., 2005). V současné době však bylo některými studii prokázáno, že se změny v tělesném růstu projevují převážně v souvislosti s poruchou, nikoli jako primární důsledek léčby (Ptáček et al., 2009c).

6.1 Tělesný vývoj a jeho změny u dětí s ADHD

ADHD je spojena s řadou biologických změn a pravděpodobně také s některými specifickými změnami v tělesném vývoji. Tyto změny byly po dlouhou dobu sledovány pouze v souvislosti s užíváním medikace, a to z toho důvodu, že u stimulancií (zejména metylfenidát) užívaných k léčbě ADHD, jsou uváděny nežádoucí účinky, jako je zpomalení růstu a snížení chuti k jídlu. V této souvislosti studie uvádějí při užívání metylfenidátu průměrnou ztrátu až 1kg/rok a růstové opoždění 1cm/rok (např. Poulton, 2005).

Přestože existují desítky prací o účincích stimulancií na růst dítěte, studií sledujících růstové změny u dětí s ADHD jako takových je velmi málo.

Jeden z prvních výzkumů svého druhu uskutečnili v roce 1985 McGee a kol. (McGee et al., 1985), kteří u skupiny sedmiletých chlapců hodnotili základní tělesné parametry a kostní

věk. Očekávali opožděný tělesný vývoj doložený opožděným kostním věkem, nicméně tato hypotéza se nepotvrdila. Swanson a kol. (1998) analyzovali výsledky několika studií a zjistili, že tělesná výška se významně od normy neliší. Průměrná tělesná hmotnost u dětí s ADHD se nachází na 61. percentilu a tělesná výška na 51. percentilu. Významnější tedy je nález vyšších hodnot tělesné hmotnosti u předmětné skupiny.

Následovala řada studií sledujících tělesnou výšku a body mass index (BMI) u dětí s ADHD. Na vyšší výskyt obezity v této skupině upozornil Altafas (2002), který zjistil, že ve skupině osob v programu snížení nadváhy průměrný úbytek u jedinců s ADHD byl 2,6 BMI (kg/m²), zatímco u jedinců bez této diagnózy se průměrný úbytek dostal až na hodnotu 4 BMI (kg/m²). U osob, které měly počáteční BMI větší než 40, byl rozdíl ještě zřetelnější. Jedinci s diagnózou ztratili 2,9 BMI (kg/m²), lidé bez ADHD až 7 BMI (kg/m²). Na základě těchto nálezů Altafas (2002) tento nález vysvětluje tím, že jedinci s ADHD mohou mít menší úspěchy v redukci váhy vzhledem k charakteristice této diagnózy. Může se tedy mezi nimi vyskytovat vyšší procento jedinců s nadváhou, neboť tyto jedinci mohou být méně vytrvalí a úspěšnější při snižování tělesné hmotnosti. Jak bylo popsáno později, je pravděpodobné, že obézní jedinci s poruchou pozornosti nebo chování mají větší potíže při redukci své hmotnosti (Curtin et al., 2005). Altafas (2002) uvádí, že zde může hrát roli i dopaminová nebo inzulinová receptorová aktivita.

Zejména v USA je pozornost velmi zaměřena na výskyt obezity a identifikování rizikových skupin s predispozicemi k obezitě. Proto i v tomto ohledu bylo uskutečněno několik výzkumů sledujících výskyt obezity v souvislosti s některými psychiatrickými diagnózami (Waring, Lapane, 2008). Obdobně také Mustillo a kol. (2003) zjistili dlouhodobým sledováním, že mezi osobami s obezitou je vyšší výskyt psychopatologie, zejména poruch chování a pozornosti. Dříve se předpokládalo, že vzhledem k vyšší pohybové aktivitě bude u předmětné skupiny nižší výskyt nadváhy a obezity (Holtkamp et al., 2004), avšak další studie prokázaly, že tomu tak není. Nálezy vyšších hodnot BMI, ale také podílu tělesného tuku potvrdily později i další studie (Holtkamp et al., 2004; Hubel et al., 2006; Waring et al., 2008; Ptáček et al., 2009) jak u dětí, tak u adolescentů (Lam, Yang, 2007). Přestože v některých případech vyšší hodnoty BMI nedosahují statistické významnosti, trend je u předmětné skupiny zřejmý (Lam, Yang, 2007; Mustillo et al., 2003).

Hubel (2006) výskyt obezity mezi jedinci s ADHD přisuzuje impulzivnímu chování a tedy i jistému možnému impulzivnímu chování ve stravování. Hypotéza o odlišných stravovacích návycích u dětí s ADHD je v současné době předmětem sledování.

Následující tabulka podává přehled o studiích zabývajících se tělesnými změnami u dětí s ADHD.

Tabulka 3: Srovnání studií sledujících tělesné parametry u dětí s ADHD

Autoři	Průměrný věk sledované skupiny (v letech)	Sledované parametry	Výsledky
McGee, Birkbeck, Silva, 1985	7	BMI, tělesná výška, hmotnost, kostní věk, obvodové rozměry, kožní řasy na tricepsu a subskapulární	Statisticky nevýznamné
Holtkamp et al., 2004	5,5 - 14,5	BMI	Vyšší hodnoty BMI
Mustillo et al., 2003	9-16	BMI	Statisticky nevýznamné
Curtin et al., 2005	3–18	BMI	Statisticky nevýznamné
Lam, Yang, 2007	13-17	BMI	Vyšší hodnoty BMI, nedosahují statistické významnosti
Swanson et al., 1998	6-17	Tělesná výška, hmotnost	Vyšší hodnoty tělesné hmotnosti
Waring et al., 2008	5-17	BMI	Vyšší hodnoty BMI

Hubel at al., 2006	8-14	BMI, bazální metabolismus BMR	Vyšší hodnoty BMI, BMR
Ptáček et al., 2009	6-12	Tělesná výška, tělesná hmotnost, BMI, obvodové rozměry, kožní řasy	Vyšší hodnoty tělesné hmotnosti a podílu tělesného tuku

6.2 Tělesný růst a jeho změny u medikovaných dětí s ADHD

Jak již bylo uvedeno, převážná většina studií sledujících tělesný vývoj u ADHD se zaměřuje na souvislosti s farmakoterapií. Již v 70. letech byly publikovány nálezy hmotnostního úbytku během léčby metylfenidátem a dextroamfetaminem a snížení růstových přírůstků (Safer et al., 1972; 1973). Řada autorů pak prokázala počáteční snížení růstového tempa při léčbě (např. Drappatz et al., 2006).

V literatuře můžeme nalézt informace o tom, že ztráta hmotnosti, růstový deficit a snížení růstového tempa při zahájení léčby stimulancií trvá až po dobu tří let (Drappatz et al., 2006; Poulton et al., 2009). Nicméně většina longitudinálních studií netrvá déle než 3 roky a je obtížné hodnotit dlouhodobý efekt.

6.2.1 Průřezové studie

Jedna z prvních průřezových studií se objevila v sedmdesátých letech, kdy byl u 29 dětí sledován vliv tzv. lékových prázdnin. Autoři uvedli, že skupina dětí s přestávkou v medikaci měla dvojnásobné hmotnostní přírůstky oproti skupině medikované (Safer et al.; 1972).

Růstovým změnám se pak věnovali Spencer a kol. (Spencer et al., 1998), kteří u skupiny léčených dětí zjistili, že je více patrné u mladších jedinců růstové opožďení a pohybuje se v rozmezí 1-3 cm pod průměrnou hodnotou pro danou věkovou skupinu. Nejedlehljší hodnoty se pohybovaly o více než -2 směrodatné odchylky. Obdobné významné změny v růstu zaznamenali také MTA Cooperative Group (2004) a další (Charach et al., 2006).

Jak růstový deficit, tak hmotnostní úbytek u léčebné skupiny pak popsali Swanson a kol. (2006). Rozdíly mezi léčenou a neléčenou skupinou byl v průměru 2 cm a 2,7 kg – nižší hodnoty byly naměřeny u medikované skupiny. Také Lisska a Rivkees (2003) uvedli podobné

rozdíly mezi dvojčaty (léčené versus neléčené) po dvouleté léčbě. Nález nižších růstových přírůstků nekorelovaly s dávkováním a jak vysoké, tak nízké dávky metylfenidátu (10-80 mg/den) byly spojeny s růstovým opožděním. Dle autorů dávka léčiva v těchto změnách nehraje zásadní roli. Jiní autoři naopak považují dávky za zásadní ve vlivu na tělesný vývoj (Setoodeh, Teleffson, 2007; Faraone et al., 2008). Je zřejmé, že roli hraje více faktorů. Podle Schertze a kol. (1996) je významným prediktorem hmotnostních ztrát při léčbě tělesná hmotnost na začátku léčby. Ta je dle autorů určující pro to, zda hmotnostní změny během léčby budou signifikantní či ne.

Průřezové studie však nepřinášejí jednoznačné výsledky. Např. Sund a Zeiner (2002) nepotvrdili vztah léčby a tělesného růstu ani u skupiny léčené metylfenidátem, ani u skupiny léčené amfetaminem. Dle jejich závěrů léčba negativní vliv na růst nemá. K obdobnému závěru došli také Spencer a kol. (2005), Pliszka a kol. (2006), Faraone, Giefer (2007) a další (Ptáček et al., 2009a,b; Rose et al., 2011).

Nepřesvědčivé výsledky přinášejí i studie atomoxetinu, kde někteří autoři nedošli k významným zjištěním týkajících se změn v tělesném vývoji (Spencer et al., 2005), ale byla publikována také data poukazující na snížení jak růstových, tak hmotnostních přírůstků (Kratochvíl et al., 2006).

6.2.2 Longitudinální studie

Longitudinální studie přinášejí informace o tom, zda dochází v souvislosti s léčbou k dlouhodobějším změnám v tělesném vývoji. Ačkoli se tyto informace snažili někteří odborníci získat retrospektivními výzkumy a sledováním dospělých pacientů (např. Spencer et al., 1998), pouze longitudinální studie dovolují případně popsat, jak se tyto změny liší v čase.

Zhang (2005) popsal rozdíly v růstovém tempu u dětí léčených metylfenidátem (0,27-0,64 mg/(kg)), kdy uvádí postupný vzestup růstového tempa v souvislosti s délkou léčby, a to v prvním roce 4,28 cm/rok, ve druhém roce 4,90 cm/rok, ve třetím roce 4,98 cm/rok a 4,95 cm/rok. Rozdíly v tělesné hmotnosti zjištěny nebyly.

Faraone a Giefer (2007) sledovali po dobu tří let děti ve věku 6-12 let léčené metylfenidátem. Potvrdili mírné, ale významné opoždění růstu a snížené hodnoty BMI a tělesné hmotnosti. Obdobné nálezy prokázal i Faraone et al. (2008), který dodává, že efekt je závislý na dávkování, ale neliší se u metylfenidátu a amfetaminu. Přestože dochází k těmto změnám, jsou natolik mírné, že neovlivňují tělesnou výšku v dospělosti (Faraone et al., 2008).

Ke stejnému závěru došli i Zachor a kol. (2006), jejichž výsledky poukázaly na to, že tělesná výška v dospělosti je srovnatelná s kontrolními subjekty a počáteční růstové opoždění během léčby na konečnou výšku vliv nemá. Sledovali 89 pacientů během tří let a hodnotili tělesný vývoj ve 3., 6., 12., 24. a 36. měsíci. Během prvních měsíců léčby zaznamenali u pacientů prokazatelný úbytek na váze. Větší tendenci k úbytku hmotnosti měly děti v předpubertálním období. Po dvou letech léčby již prokazatelné změny patrné nebyly.

Autoři se v posledních letech přiklánějí k názoru, že medikace nemá zásadní vliv na tělesný vývoj. Jedna z posledních longitudinálních studií zahrnující děti obou pohlaví (ve věku 8,6 + 1,7 roku) léčených metylfenidátem, dávkou 0,41-0,49 mg/kg/den, neprokázala významný efekt léčby na tělesný vývoj. Děti byly měřeny po 6-ti měsících léčby a dále každý rok po dobu pěti let. Tělesná výška byla po 6-ti měsících léčby nižší ($p < 0.05$), ale další hodnoty již nedosahovaly významnosti (Moungnoi, Maipang, 2011). Biederman a kol. (2010) na základě dlouhodobé studie trvající deset let a zahrnující 124 jedinců obou pohlaví, kteří užívali kterýkoli druh stimulantů, a kontrolní soubor, rovněž neprokázali vliv stimulancií na tělesnou hmotnost ani výšku. Ačkoli je většina výzkumů prováděna u chlapců vzhledem k výskytu ADHD, z hlediska tělesného vývoje v souvislosti s léčbou nejsou rozdíly mezi chlapci a dívkami (Biederman et al., 2003).

Následující tabulka podává přehled zjištěných tělesných změn v souvislosti s užíváním medikace. Z výsledků je patrné, že v některých případech dochází ke zpomalení růstu a poklesu tělesné hmotnosti, a to jak v případě léčiv metylfenidátu, tak amfetaminů, ale i atomoxetinu. Výsledky studií jsou však nejednoznačné a v některých případech statisticky nevýznamné. Rozdílnost může být způsobena nejednotnou metodikou, dávkováním, poměrně širokým věkovým rozpětím, krátkým trváním studií i velmi omezeným výběrem sledovaných parametrů, ale také skutečnou nesignifikantní významností tělesných změn vlivem medikace.

Tabulka 4: Srovnání studií sledujících vliv medikace na tělesné parametry

Studie	Věk (v letech)	Dávka (mg/den)	Výsledky
Safer, Allen, Barr, 1972	NS	mph ±20 mg (+ dex)	pokles hmotnosti

Safer, Allen, 1973	NS	mph \pm 20 mg (+ dex)	zpomalení růstu
Millichap, Millichap, 1975, 1978	NS	mph 10-20 mg	nevýznamný nález
Kalachnik et al., 1982	5-10	mph 18,4 mg	nevýznamný nález
Klein et al., 1988	6-15	mph < 60 mg	nevýznamný nález
Vincent et al., 1990	12-18	mph = NS	nevýznamný nález
Schertz et al., 1996	NS	mph = NS dex = NS	pokles hmotnosti
Spencer et al., 1998	12-18	mph 24-38 mg	zpomalení růstu
Swanson et al., 1998	6-17	mph 14,2 mg	zpomalení růstu
Spencer, Biederman, Wilens, 1998	13-17	mph 19,8 mg	zpomalení růstu
Sund, Zeiner, 2002	3-10	mph 23,9 mg; dex 11,9 mg	nevýznamný nález
Biederman et al., 2003	6-17	mph = NS	nevýznamný nález
Lisska, Rivkees, 2003	NS	mph 10-80 mg	zpomalení růstu
Poulton, Cowell, 2003	6-18	mph 27 mg; dex 13,7 mg	zpomalení růstu
MTA cooperative group, 2004	NS	mph 34,4 mg	zpomalení růstu
Zhang et al., 2005	NS	mph 27-64 mg	zpomalení růstu

Spencer et al., 2005	4-12	amx 1,8 mg	nevýznamný nález
Charach et al., 2006	6-12	mph = NS	pokles hmotnosti
Zachor et al., 2006	NS	mph = NS	pokles hmotnosti
Kratochvil et al., 2006	6 -7	amx = NS	zpomalení růstu, pokles hmotnosti
Pliszka et al., 2006	NS	mph = NS; dex = NS	nevýznamný nález
Faraone, Giefer, 2007	6-12	mph = NS	nevýznamný nález
Swanson et al., 2006	NS	mph = NS	zpomalení růstu, pokles hmotnosti
Waring et al., 2008	5-17	mph	pokles hmotnosti
Biederman et al., 2010	6-17	mph, dex =NS	nevýznamný nález
Faraone et al., 2010	6-13	dex	snížené hmotnostní a růstové přírůstky
Moungnoi, Maipang, 2011	8,6	mph 0,41-0,49 mg/kg	nevýznamný nález

Vysvětlivky: mph = metylfenidát, dex = dextroamfetamin, amx = atomoxetin, NS = nespecifikováno

Spencer a kol. (1998) uvedl, že klíčovým faktorem ovlivňujícím růst je patrně typ léčby, a byl také jedním z prvních, kdo dovyslovil hypotézu, že zjištěný růstový deficit nemusí být důsledkem léčby, ale samotným projevem poruchy ADHD. Tato hypotéza byla citována i dalšími autory (např. Ptáček et al., 2009a, 2009b).

Přes velký počet provedených výzkumů jsou však závěry nejednoznačné a v mnohých studiích se objevují závažné metodické nedostatky. Např. Poulton (2005) porovnával 29 studií

zaměřených na sledování dětí, adolescentů i dospělých a přesvědčil se o rozdílnosti použitých metod a nejednoznačných výsledků. Zejména omezená délka trvání studií, široké věkové rozložení, nedostatek vybraných parametrů (chybí např. určení tělesných komponent, je sledována pouze hodnota BMI, která nemusí být zejména v dětském věku vypovídajícím parametrem, zcela chybí určení biologického věku, zohlednění dědičného růstového potenciálu dítěte apod.) neumožňují formulovat jasné závěry.

Vzhledem k nejednoznačnosti výsledků a zejména nedostatku studií, zejména longitudinálních, sledujících růstové změny u nemedikovaných dětí nelze skutečně říci, zda vliv na tělesný růst má právě medikace. Sledování vlivu léčby je vzato vzhledem k populačním normám a to může zkreslovat skutečnost, že samotná porucha může být provázána tělesnými změnami. V současné době se totiž ukazuje, že léčba nemusí být tím hlavním faktorem, který ovlivňuje růst (Ptáček et al., 2009b). Velmi důležitým poznatkem je to, že k růstovým a hmotnostním změnám může docházet u dětí s ADHD bez ohledu na léčbu.

6.2.3 Vliv léčby na růstový hormon

Závažnost a příčiny růstového opoždění u ADHD pacientů nejsou dosud jasně definovány. Ve většině případů totiž nejde o natolik významné změny, aby upozornily pediatra a vyžadovaly další, endokrinologické vyšetření (Frindik et al., 2009). Nicméně vyskytují se případy, kdy dochází k výrazným změnám, které dokonce indikují možnou terapii růstovým hormonem. Ukazuje se však, že děti zároveň léčené pro ADHD nereagují tak dobře na léčbu růstovým hormonem, dokonce natolik, že by léčba ADHD mohla být relativní kontradikcí pro léčbu růstovým hormonem (Rose et al., 2011).

Rao a kol. (1998) vyslovili hypotézu o vlivu dopaminu na sekreci růstového hormonu. U pacientů s ADHD, kteří měli idiopatický deficit růstového hormonu (IDGH) a užívali zároveň stimulantia, zjistili významný vliv metylfenidátu a pemolinu na růst.

Frindik (2009) uvedl, že medikace ADHD nevyklučuje léčbu růstovým hormonem. Sledoval frekvenci, s jakou se mezi dětmi léčenými růstovým hormonem vyskytují také děti léčené pro ADHD (s využitím národního registru pacientů léčených růstovým hormonem). Zjišťoval, zda existují nějaké rozdíly v antropometrických a biochemických hodnotách mezi skupinami dětí s ADHD a bez ADHD. Dále zjišťoval, zda se liší odpověď u dětí léčených růstovým hormonem a u dětí navíc léčených pro ADHD. Nenalezl žádný rozdíl v aktivitě osy hypothalamus-hypofýza-růstový hormon mezi skupinami, BMI nevykazovalo významné

změny mezi oběma skupinami. Růstová rychlost byla u dětí bez ADHD vyšší, a to jak před léčbou růstovým hormonem, tak po roce léčby.

Nižší tělesnou výšku u pacientů s ADHD užívajících jak stimulancia, tak růstový hormon potvrdili také Rose a kol. (2011), kteří sledovali pacienty užívající růstový hormon, a to po dobu tří let. Po třech letech užívání pacienti bez medikace ADHD dosahovali vyšší tělesné výšky než pacienti užívající zároveň stimulancia.

Následující tabulka poskytuje přehled zmiňovaných studií.

Tabulka 5: Vliv růstového hormonu na růst u ADHD (podle Frindik, 2009)

Studie - reference	Soubor	Léčba	Parametry studie	Výsledek (SDS)
Rao et al.,1998	Pacienti s idiopatickým deficitem růstového hormonu léčeni zároveň pro ADHD versus pacienti bez ADHD	Methylfenidát nebo pemolin u ADHD	Tělesná výška před léčbou růstovým hormonem	-2.8 ± 0.7 (ADHD) vs. -3.0 ± 0.9 (bez ADHD)
		Methyleenidát nebo pemolin u ADHD a růstový hormon	Změny v tělesné výšce po léčbě růstovým hormonem	1.2 ± 0.8 (ADHD) vs. 1.3 ± 0.9 (bez ADHD)
	Pacienti s idiopatickým malým vzrůstem léčeni zároveň pro ADHD versus pacienti bez ADHD	Methylfenidát nebo pemolin u ADHD	Tělesná výška před léčbou růstovým hormonem	-2.8 ± 0.7 (ADHD) vs. -2.9 ± 0.7 (bez ADHD)
		Methylfenidát nebo pemolin u ADHD a růstový hormon	Změny v tělesné výšce po léčbě růstovým hormonem	1.0 ± 0.7 (ADHD) vs. 1.1 ± 0.7 (bez ADHD)
Frindik et al., 2009	Pacienti s idiopatickým deficitem	Stimulancia u ADHD	Růstová rychlost před léčbou růstovým	3.8 ± 1.8 (ADHD) vs. 4.4 ± 2.3 (bez

	růstového hormonu léčení zároveň pro ADHD versus pacienti bez ADHD		hormonem (cm/rok)	ADHD)
		Stimulancia u ADHD a růstový hormon	Růstová rychlost po roce léčby růstovým hormonem (cm/rok)	8.5 ± 2.0 (ADHD) vs. 9.4 ± 2.6 (bez ADHD)
	Pacienti s idiopatickým malým vzrůstem léčení zároveň pro ADHD versus pacienti bez ADHD	Stimulancia u ADHD	Růstová rychlost před léčbou růstovým hormonem (cm/rok)	4.1 ± 1.9 (ADHD) vs. 4.4 ± 2.0 (bez ADHD)
		Stimulancia u ADHD a růstový hormon	Růstová rychlost po roce léčby růstovým hormonem (cm/rok)	8.1 ± 1.9 (ADHD) vs. 8.6 ± 2.1 (bez ADHD)
Rose et al., 2011	Pacienti užívající růstový hormon po dobu 3 let a pacienti užívající navíc léčbu pro ADHD	Stimulancia u ADHD versus pacienti bez ADHD užívající růstový hormon (GH)	Změny v tělesné výšce po 3 letech užívání růstového hormonu	1.14 ± 0.60 (ADHD + GH) vs. 1.26 ± 0.79 (bez ADHD)

Na základě uvedených studií je patrné, že užívání stimulantů má pravděpodobný vliv na využití zároveň podávaného růstového hormonu. V této oblasti je zapotřebí další výzkum pro odhalení mechanismů působení a prokázání přímého vlivu stimulantů na růstový hormon. Nedostatek studií prozatím nedovoluje interpretovat zjištěné nálezy a souvislosti.

6.3 Souhrn

Tělesný vývoj, růstové a hmotnostní změny u dětí s ADHD jsou velmi diskutovanými tématy. Přes velké množství studií věnujících se problematice ADHD a tělesnému růstu a vývoji jsou příčiny a souvislosti stále neobjasněny.

Děti s ADHD mohou dosahovat nižšího tělesného vzrůstu, ale mohou mít také vyšší hodnoty body mass indexu a podílu tukové tkáně. V souvislosti s užíváním medikace se pak mohou vyskytovat nižší růstové či hmotnostní přírůstky. V současné době však autoři poukazují na nízkou významnost změn provázejících farmakologickou léčbu.

7 Variabilita psychického vývoje u ADHD

Tato kapitola se zabývá variabilitou psychického vývoje u ADHD. Zdůrazňuje vývojové a sociální aspekty ADHD a charakteristiky související s ADHD.

7.1 Kognitivní vývoj

ADHD je charakteristická poruchou kognitivního vývoje (např. Malá, 2008).

Kognitivní systém může být rozdělen do několika oblastí:

- *Paměť*
- *Pozornost a koncentrace*
- *Rychlost zpracování informací*
- *Exekutivní funkce - plánování, organizování, řešení problémů, emocionální seberegulace*
- *Vyjadřovací schopnosti a porozumění řeči*
- *Prostorová orientace a vnímání*

S ADHD souvisí některé specifické kognitivní charakteristiky, **kromě koncentrace pozornosti**, která je jedním z hlavních diagnostických kritérií poruchy, zahrnuje zejména **deficit exekutivních funkcí, špatnou paměť a nestálost výkonu**.

7.1.1 Pozornost a koncentrace

V odborné literatuře nacházíme rozdílné rozlišení jednotlivých aspektů **pozornosti**. Např. Vágnerová (2001) rozlišuje aspekty pozornosti následujícím způsobem: 1. koncentrace, 2. tenacita (délka soustředění), 3. distribuce (rozsah pozornosti), 4. vigilita a 5. selektivita. Lezaková (2004) za hlavní aspekt pozornosti považuje především její rozsah (kapacitu), přičemž tento aspekt se překrývá s pracovní pamětí.

U ADHD jsou narušeny různé aspekty pozornosti. Zásadní narušení se týká zejména udržení pozornosti (Drtilková, 2007). Vágnerová (2001) ale např. popisuje narušení pozornosti ve všech oblastech (délce soustředění, rozsahu pozornosti, vigilitě, selektivitě), zatímco Paclt a kol. (2007) uvádějí zejména problémy v oblasti vytrvalosti a úsilí.

Barkley (1997) naopak popisuje, že se jedná především o narušení regulačních mechanismů a primárně dochází k neschopnosti inhibice reakcí. Špatná schopnost nebo neschopnost koncentrace je dle něj až sekundární. Sníženou schopnost koncentrace dává do souvislosti s impulzivitou a snadnou sklonitelností pozornosti. Později Barkley (2006) uvádí rozdíly mezi jednotlivými podtypy ADHD, kdy významnější problémy s koncentrací pozornosti jsou u kombinovaného typu. U převážně nepozorného typu je pak pravděpodobně narušena selektivní pozornost.

Nestálost ve výkonu je další charakteristikou ADHD. Tato nestálost se může projevovat mnoha způsoby, jako např. známkami, tak znalostmi (např. student něco zná jeden den, ale druhý den si to už nepamatuje). Ve výzkumu byly zdokumentovány tyto nestálosti za použití standardizovaných testů, které měří reakční čas. Toto může být pro dítě, které trpí ADHD, deprimující. Přestože se snaží, dosahuje nestabilních výsledků (Conners, 2008).

7.1.2 Paměť

Problémy s pozorností se mohou jevit jako problémy s **pamětí**. Jedinec musí nejprve věnovat pozornost informaci před tím, než ji může uložit do paměti. K vyvolání informace z paměti však musí být informace uložena organizovaným způsobem, což je pro mnoho jedinců s ADHD problematické, protože postrádají strategii nebo schopnost organizace. Dokonce, i když informaci znají, nejpravděpodobněji nebudou schopni ji vyvolat, dokud nebudou příznačně pobídnuti.

Děti s ADHD vykazují více variabilní nebo nekonzistentní výkon během úkolů zaměřených na krátkodobou paměť. ADHD také souvisí s nedostatky v pracovní paměti (např. schopnost zapamatovat si informace a zpracovat je ve stejnou chvíli). Právě špatná **pracovní paměť** je jednou z charakteristik ADHD. Existuje značná variabilita, jak rychle jsou tyto děti schopné dokončit úkoly založené na využití pracovní paměti ve srovnání s vrstevníky (Fassbender et al., 2011; Buzy et al., 2009).

Děti s ADHD jsou tedy schopné zapamatovat si informace stejně dobře jako ostatní děti, ale mají problém v selektivitě, v identifikaci toho, co je důležité. Mají rovněž problém v plánování a rozhodování (Castel et al., 2011).

7.1.3 Exekutivní dysfunkce

V souvislosti se změnou pojmenování poruchy vyjadřující zejména hyperaktivní chování k pojmu ADHD došlo také ke změně chápání této poruchy. Od domněnky, že porucha je způsobena nevhodným chováním, došlo k posunu k hypotéze, že porucha je reprezentována kognitivní poruchou vedoucí k maladaptivnímu chování ve smyslu poruch pozornosti, impulzivity a hyperaktivitou.

Exekutivní funkce jsou souborem psychických procesů zodpovědných za řízení a ovládání kognitivních, emočních a behaviorálních funkcí, zejména během aktivního řešení nových problémů. Termín **exekutivní funkce** je pojem zastřešující vzájemně související funkce zodpovědné za účelové, na cíl a řešení problémů zaměřené chování. Specifické subdomény exekutivních funkcí tvoří soubor kontrolních nebo řídicích funkcí zahrnující schopnost iniciovat specifické chování, potlačit jiné chování nebo podněty, vybrat příslušné cíle, plánovat a organizovat a řešit složité problémy, změnit strategie řešení problémů, když je to nutné, kontrolovat a vyhodnocovat své chování.

Barkley et al. (1997) popsal model exekutivních dysfunkcí lokalizovaných v prefrontálním kortexu, vysvětlující kognitivní deficity a změny chování spojené s ADHD. Jeho model zahrnoval 5 hlavních oblastí exekutivních funkcí: schopnost inhibice, neverbální pracovní paměť, seberegulace emocí a motivace, rekonstituce. Schopnost inhibice a sebekontroly umožňuje kontrolovat verbální a motorické impulzy. Neverbální pracovní paměť spolu s verbální pracovní pamětí umožňují porozumění čtení. Vedou také k vývoji seberegulace emocí a motivace a morálnímu chování. Rekonstituce pak umožňuje analyzovat zkušenosti a na jejich základě vytvářet nové závěry.

Inhibiční kontrola (např. schopnost zadržet určité chování, nebo nejednat impulzivně) a schopnost zastavit vlastní chování ve vhodnou dobu je dle Barkleye (1990) zásadním deficitem u ADHD, u převažujícího hyperkineticko-impulzivního typu, dle IV. revize Diagnosticko-statistického manuálu (DSM-IV, Americká Psychiatrická Společnost, 1994). Deficit inhibiční kontroly pak vede k dalším exekutivním dysfunkcím. U ADHD je dále zásadně nedostatečné zaměření na cíl (zahrnuje analýzu chování, plánování, sebeřízení, motivaci a realizaci plánů) (Barkley, 2006).

Jedinci s ADHD často vykazují exekutivní deficity během testování i v každodenním životě. Tyto deficity zahrnují špatné plánování a vytváření strategií, omezené organizační

schopnosti, nedostatek sebekontroly (např. mluvení si pro sebe, často nahlas) a nedostatečná kontrola emocí (např. citová labilita).

Exekutivní funkce snižené u ADHD

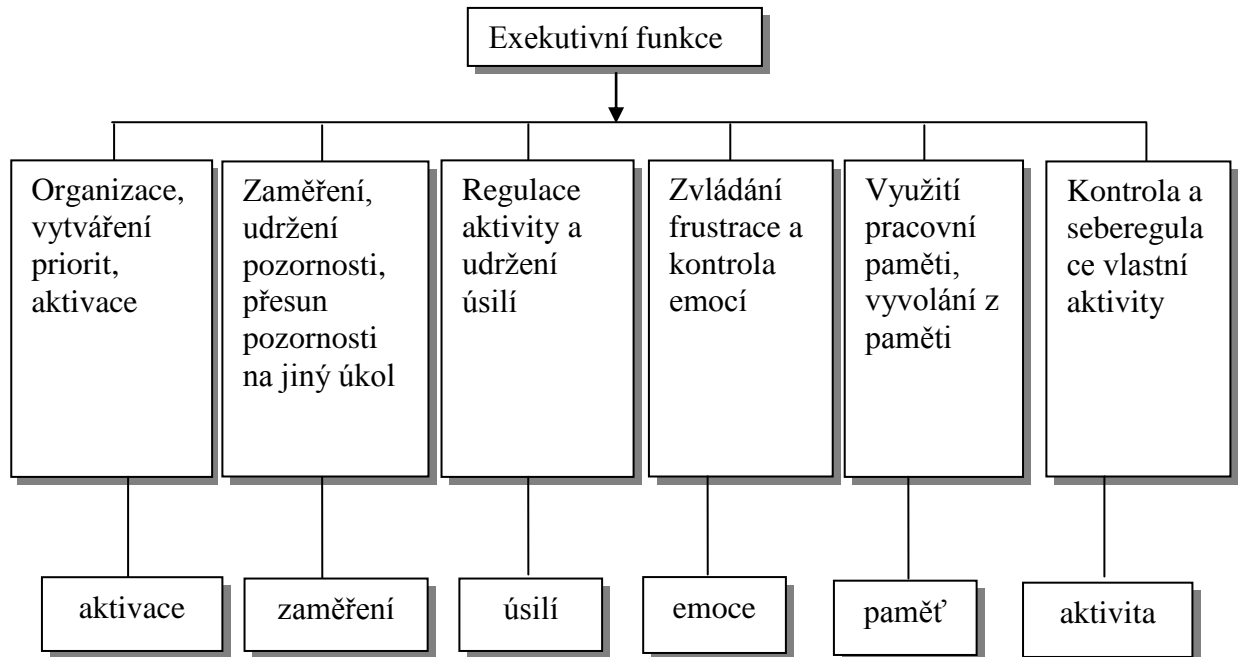


Schéma: Model snížených exekutivních funkcí u ADHD (dle Brown, 2005)

Aktivace – organizace úkolů a pomůcek, plánování času, vytváření priorit, zahájení práce na daném úkolu.

Jedinci s ADHD mají problém s tím, že odkládají úkoly, ačkoli chápou jejich důležitost, začínají práci na poslední chvíli.

Zaměření – zaměření pozornosti, udržení pozornosti, přesun pozornosti na jiný úkol.

Někteří jedinci uvádějí, že je rozptylují nejen vnější podněty, ale i vlastní myšlenky. Pro řadu z nich je obtížné soustředit se na čtení. Rozumí slovům, ale často musí číst znovu a znovu, aby plně pochopili význam a danou věc si zapamatovali.

Úsilí – regulace aktivity, udržení úsilí a snahy.

Řada jedinců s ADHD zvládá dobře krátkodobé úkoly, ale má problémy s udržení stejného úsilí po delší dobu. Mívají problémy s dokončením úkolů včas, zejména pokud jde o psanou formu. Mohou se u nich vyskytovat chronické obtíže v regulaci spánku a bdělosti. Stává se tak, že spí příliš dlouho nebo naopak jsou příliš dlouho bdělí.

Emoce – zvládání frustrace a kontrola emocí.

Ačkoli kritéria DSM-IV neuvádějí kritéria související se zvládáním emocí jako znak poruchy ADHD, řada osob s touto poruchou má problémy se zvládáním frustrace, hněvu, obavy, zklamání, touhy a dalších emocí. Dělá jim problémy odpoutat se od těchto emocí a věnovat se, čemu je zapotřebí.

Paměť – využití pracovní paměti, vyvolání z paměti.

Často mohou mít lidé s ADHD velmi dobrou paměť a pamatovat si velmi dobře, co se stalo před dlouhou dobou, nicméně mají problémy vzpomenout si, kam něco položili, co chtěli říct nebo co jim kdo řekl. Mají problémy udržet v paměti více věcí, zatímco se soustředí na jednu činnost nebo úkol. Často mívají problémy se zapamatováním informací.

Aktivita – kontrola a regulace vlastní aktivity.

Ačkoli řada osob s ADHD nemá přímo problémy s hyperaktivním chováním, uvádí problémy s regulací vlastní aktivity. Často jsou příliš impulzivní v tom, co říkají, o čem přemýšlejí nebo vytvářejí příliš rychle závěry. Mohou mít problémy v regulaci chování vůči ostatním – mohou lidi zranit tím, co řeknou nebo nedokáží přizpůsobit chování okolnostem.

Poškození exekutivních funkcí u jedinců s ADHD většinou zasahuje více oblastí fungování. Většina dětí, adolescentů a dospělých s ADHD má problémy v těchto šesti oblastech, přičemž míra obtíží je vyšší než u ostatních vrstevníků (Brown, 2005).

7.1.4 Vyjadřovací schopnosti a porozumění řeči

Obtíže ve vyjadřovacích schopnostech a porozumění řeči často doprovázejí psychiatrické poruchy (Cohen et al., 2000).

Poruchy čtení a psaní jsou častými komorbiditami u ADHD a v některých případech tedy může být obtížné odlišit tyto komorbidní diagnózy od projevů ADHD. Děti s ADHD mívají problémy s vyjadřovacími schopnostmi a porozuměním, nejvíce se sémantikou (význam slov) a čtením, a to zřejmě z důvodů poškození verbální pracovní paměti a symptomů nepozornosti a impulzivity (Gremillion, Martel, 2012). Gremillion a Martel (2012) uvádějí, že poškození v oblasti užívání jazyka a pracovní paměti přímo souvisí s problémy se čtením a má přímou souvislost s horším školním výkonem.

7.1.5 Prostorová koordinace a vnímání

Jedinci s ADHD mohou mít potíže v **motorické koordinaci** a mohou být popisováni jako „nemotorní“. Jejich pohyby jsou často dezorganizované a až u třetiny je popisována špatná koordinace (Fliers et al., 2008). Děti s ADHD mohou mít v oblasti motoriky také problém s prostorovou a tělovou orientací - Buderath a kol. (2009) např. uvádějí výraznější problémy při chůzi pozadu, dále s poruchou rytmu i se schopností pohybové paměti. Tyto děti mají také větší obtíže jak při učení různých motorických úkonů, jako je např. vázání tkaniček, házení míčem a jiné sportovní aktivity apod., tak při jejich vykonávání (Karetkin et al., 2003) Tyto projevy mohou přetrvávat až do pubertálního období (Fliers et al., 2008). Nedostatky se projevují i v oblasti jemných motorických schopností (např. zručnost), které ústí např. v nedbalý rukopis (např. Fliers et al., 2010).

Výraznou charakteristikou je pak hyperaktivita – nadbytek motorické aktivity. Pohyby jsou neuspořádané, přehnané, zvýšená pohyblivost je situací a věku nepřiměřená (např. Bedard et al., 2011), vyšší míra mimovolních pohybů a nedostek koordinace při plnění úkolů zaměřených na spolupráci rukou (Klimkeit et al., 2004). Někteří autoři popisují výskyt některých problémů pouze u některých podtypů ADHD – Mostovsky a kol. (2003) např. uvádějí výskyt mimovolních pohybů pouze u Kombinovaného typu ADHD. Kooistra a kol. (2005) uvádějí, že poškození v oblasti motorických funkcí je výraznější u dětí s komorbidní poruchou opozičního vzdoru a poruchami čtení.

Děti s ADHD mohou mít problémy v oblasti **zrakové i sluchové percepce**. V souvislosti s ADHD může docházet zejména k potížím s „odfiltrováním“ nepodstatných sensorických podnětů z okolí. Tyto děti jsou snadno vyrušitelné sensorickými podněty z okolí. Tento jev je popsán jako „porucha sensorické integrace“ (Ayres et al., 2005). Banachewski a kol. (2006) zjistili větší obtíže v rozlišování a pojmenovávání barev u těchto dětí. Ve specifickém testu na rozpoznávání barev více chybovali oproti kontrolám zejména v rozlišování modré-žluté (Farnsworth-Munsell 100 Hue Test - FMT) a byli pomalejší v pojmenovávání barev (Stroop-Colour-Word test).

7.2 Sociální aspekty ADHD

ADHD se projevuje rovněž nedostatky v **sociální oblasti**. Většina jedinců s ADHD nemá deficit sociálních schopností a má adekvátní znalosti vhodného sociálního chování, avšak mohou selhávat v uplatňování sociálních dovedností v určité situaci. Jako společensky nevhodná nebo obtěžující se může projevovat impulzivita, kdy jedinci s ADHD impulzivně vstupují do konverzace nebo hry, bez ohledu na to, zda je takovéto jednání sociálně přijatelné. Tyto nedostatky v sociálním fungování mohou ústít v sociální izolaci, kdy vrstevníci mohou takového jedince vnímat jako trapného nebo hrubého (Conners, 2008).

Osoby s ADHD mohou mít výrazné obtíže v oblasti sociálního styku. Ty často vyplývají z chování, které nějakým způsobem narušuje jejich vztahy s lidmi a které obvykle trvá po celý život (Vágnerová, 2005). Vágnerová (2005) v tomto smyslu uvádí možnou pravděpodobnost, že tito jedinci budou mít problémy ve všech mezilidských vztazích, což následně může zvýšit riziko jejich socializačního selhání.

Jedinci s ADHD často dosahují nižšího skóru při měření **adaptačního fungování**. Ke špatnému adaptačnímu fungování nedochází z důvodu nedostatečných znalostí nebo schopností, ale spíše jde o selhání při využití těchto dovedností. Potřeba stálého připomínání vede k nízkým skórum adaptačního fungování, kdy rodiče jsou iniciátory každodenního fungování dítěte (Conners, 2008).

Přestože je porucha ADHD často spojována s negativními znaky, je také spojena s mnoha **charakteristikami pozitivními**. Jedinci s ADHD jsou často entuziastičtí a energetičtí. Často jsou dobří při tvoření a rozvíjení nápadů, které nejsou svázány tradičními hranicemi. Ačkoli děti s ADHD často obtížně zvládají vzdělávací program, někteří dospělí s ADHD jsou velmi úspěšní na takových pracovních pozicích, které maximalizují jejich silné stránky (a minimalizují jejich slabosti). Proto je důležité podporovat děti s ADHD během školních let a pomoci jim zaměřit se na jejich silné stránky, které mohou využít i později (Conners, 2008).

Existuje i procento osob s ADHD (ovšem výrazně menší), které dosahují významných úspěchů v osobním i profesním životě (Riefová, 1999). Tato zjištění jsou někdy interpretována právě v souvislosti se samotnými symptomy ADHD – nadměrnou aktivitou, častým přesouváním pozornosti, což následně ústí v rozvoj osobnosti, která je díky svým (dysfunkčním) vlastnostem schopna absorbovat a zpracovat výrazně větší objem informací než jedinci bez ADHD (např.: Hallowell, Ratey, 1995). Tato interpretace dává podnět

k poměrně zajímavé úvaze, kterou však nelze generalizovat nebo uvádět do širších souvislostí. To jednak z důvodu, že doposud na základě dostupné literatury nebyla provedena reprezentativní studie úspěšných dospělých ADHD osob, a jednak proto, že procento výskytu je tak malé, že jeho interpretace ať již klinická nebo statistická bude zatížena četnými obtížemi.

7.3 Vývojové aspekty ADHD

Původní představa, že ADHD je záležitostí dětství a končí pubertou, nebyla nikdy doložena. ADHD je dle aktuálních poznatků forma onemocnění, které nelze jednoznačně vyléčit a které je přítomno od raného věku a s nejvyšší pravděpodobností v určitém ohledu zůstává po celý život. Současný výzkum ukazuje, že čím dál tím více procent dospívajících si nese příznaky až do dospělosti. Drtilová v roce 1994 uvádí u 30 – 50 % (Drtilová, Koukolník, 1994) a 60 - 70 % uvádí Broussard v roce 1998 (Broussard, 1998). Kessler a kol. (2006) uvádějí, že prevalence ADHD v dospělé populaci je téměř 4,5 %.

Při vyšetřování dospělých jedinců mohou být identifikovány takové charakteristiky, které poukazují na přítomnost ADHD. Jedná se většinou o drobné odchylky, symptomy, eventuálně sdružené v syndromy, které přetrvávají do dospělosti. Tyto dysfunkce se zhoršují působením dalších činitelů – rodinnou situací, zdravotním stavem, eventuálně jinou zátěžovou situací (Vágnerová, 2005).

Děti s ADHD mohou v dospělosti selhávat v pracovních i sociálních nárocích (Vágnerová, 2005). Muži s ADHD se pro své impulzivní chování mohou častěji dostat do sporu se zákonem, ženy trpí častějšími změnami nálad či poruchami spánku (Barkley, 2005). Některé prameny dokonce uvádějí, že u recidivistů mužů nalezneme až v 60 % přítomnost některých symptomů ADHD v anamnéze (např. Barkley, 2005). Mezi další příznaky může patřit neschopnost relaxovat, nízké sebehodnocení, neschopnost navazovat a udržovat dlouhodobé vztahy, zvýšená afektivita, explozivita apod. (viz např. NIMH, 2003; Train, 1996; Vágnerová, 2005). ADHD je také ale např. spojeno s vyšší četností hospitalizace, častějšími návštěvami lékařské pohotovosti a celkově vyššími zdravotními náklady (Liebson et al., 2001).

ADHD u dospělých se může manifestovat různými způsoby a rozličnými symptomy – od neurotických poruch přes odchylky v osobnosti (Vágnerová, 2005) až k hraniční psychotické psychopatologii (Barkley, 2005).

U dospělých je patrné, v porovnání s dětmi, ubývání hyperaktivity, což je přičítáno vyžívání CNS. Daleko více než dosud je však třeba věnovat pozornost impulzivité, která na rozdíl od hyperaktivity s věkem nemizí, avšak nabývá jiných sociálních obsahů.

V mnoha případech obtíže mohou vymizet a dítě se dále vyvíjí v souladu s normami, jindy přetrvávají po dobu celého dětství až do dospělosti. V zásadě však v žádném případě nelze předpokládat prosté vymizení symptomů s přibývajícím věkem. V mnoha případech se sice spontánně zmírní nebo změní, ovšem přibližně u 65 – 80 % osob přetrvávají (Barkley, 2005). Dospělí na základě různých a nezávislých zdrojů dosahují nižší socioekonomické úrovně, mění zaměstnání častěji, než je běžné (Barkley, 2005; Silver, 2000; Vágnerová, 2005).

V souhrnu pak můžeme říci, že i přes některými autory uváděnou „fatálnost“ (např.: Barkley, 1990; Paclt, Florian, 1998) ADHD ve smyslu jejího celoživotního přetrvávání, nacházíme i prameny, které uvádějí, že dostatečná a komplexní péče o děti s ADHD v rámci jejich širšího sociálního prostředí (např.: Hallowell, Ratey, 1995) může vést k výrazné úpravě celkové symptomatologie, a tím může dále snížit negativní dopady poruchy na dospělý život jedince.

7.4 Souhrn

Přestože diagnostická kritéria definují ADHD, nepopisují zcela plně soubor znaků, kterým jedinci s ADHD trpí. Jinak řečeno, diagnóza ADHD rovněž souvisí s řadou specifických charakteristik. Jedinci s ADHD čelí různým obtížím v oblasti kognitivní, emoční, sociální, sensorimotorické, behaviorální a v procesu adaptačního fungování.

Oslabená koncentrace pozornosti je jedním z hlavních diagnostických kritérií poruchy ADHD a vedle ní patří mezi charakteristické znaky dále zejména špatná paměť a deficit exekutivních funkcí. Děti s ADHD postrádají strategii nebo schopnost organizace ukládání informací a mají oslabenou pracovní paměť. Z těchto důvodů je pak jejich školní výkon nestálý, selhávají ve škole, později i v zaměstnání a negativně je ovlivněno i jejich sociální uplatnění.

8 Variabilita ve stravovacích návycích dětí s ADHD

U pacientů s ADHD se častěji vyskytuje nadváha či obezita (Bazar, 2006). Jak již bylo uvedeno, vyšší výskyt obezity u pacientů s ADHD může být způsoben většími obtížemi v redukci hmotnosti u těchto pacientů v důsledku snížené sebekontroly (Altafas, 2002; Curtin et al., 2005). Může ale tomu být v důsledku abnormálních stravovacích návyků či specifického životního stylu (Cortese et al., 2008). Špatná inhibiční kontrola a deficity exekutivních funkcí, které jsou charakteristikami ADHD, mohou vést k nadměrné konzumaci jídla (Strimas et al., 2008; Binder et al., 2006; Pagoto, 2009). Obezita a ADHD může sdílet podobné vlastnosti jako je impulzivita a může být projevem běžných základních neurobiologických dysfunkcí (Cortese et al., 2008).

Podle Altafase (2002) téměř polovina obézních dospělých splňuje diagnostická kritéria pro ADHD. Strimas (2008) zjistil, že příznaky ADHD jsou významně spojeny s přejídáním. Stejně tak Pagoto (2009) uvádí, že nekontrolovatelné přejídání může být příčinou obezity a nadváhy u dětí s ADHD. Společnou charakteristikou obou poruch je impulzivita (Waxman, 2009), a vysoce impulsivní lidé hůře ovládají touhu po jídle, což má za následek vyšší příjem potravy a rozvoj obezity (Guirrieri et al., 2009). Impulzivní děti dávají přednost více kalorické stravě oproti dětem bez této charakteristiky, mají obtíže s odložením potřeb a volí tedy jídlo rychle dostupné, jako je např. rychlé občerstvení, které je bohaté na cukry a má vysoký obsah tuků (Guirrieri et al. 2008; Donahoo et al., 2008). Velmi chutné jídlo může být jistým způsobem návykové a přejídání tedy v takových případech může být modelem návykového chování (Davis et al., 2009). Některé případy obezity mohou tak být důsledkem závislosti na potravinách (Cassin, von Ranson, 2007). Další hypotézou je, že jídlo může sloužit jako „lék“ na hypodopaminergní stav u ADHD (Davis et al., 2008).

Podle současných studií a klinické praxe stimulancia mohou způsobit snížení chuti k jídlu a úbytek na váze (Poulton, Nanan, 2009). Nižší procento tuku (Ptáček et al., 2008, 2009b), snížení hmotnosti (Spencer et al., 2006) a nižší hodnoty tělesné výšky (Poulton, Nanan, 2009) byly zjištěny u medikovaných dětí s ADHD. Proto léčba stimulancii bývá kontraindikována u pacientů s nízkou tělesnou hmotností, zejména v případě pacientek s mentální anorexií. Nicméně snížení chuti k jídlu a úbytek hmotnosti v průběhu léčby mohou být způsobeny pouhým zmírněním příznaků ADHD a tím i impulzivity ve stravování. Tyto souvislosti však

je zapotřebí prokázat. Zatím je stále otázka, proč jedinci s ADHD mohou mít vyšší riziko výskytu nadváhy či obezity, nejasná.

8.1 ADHD a komorbidní poruchy příjmu potravy

Poruchy příjmu potravy, zahrnující převážně poruchy anorexia nervosa a bulimia nervosa, představují závažné psychiatrické poruchy (Papežová, 2006), poměrně časté komorbidity ADHD.

Pacienti s ADHD a poruchami příjmu potravy sdílejí některé podobné znaky, jako je impulzivita, snížená sebeúcta a neuropsychologický profil zahrnující deficit pozornosti a exekutivních funkcí (Nazar, 2008; Schoechlin, 2005). Slabá inhibiční kontrola a deficit exekutivního fungování mohou vést ke konzumaci jídla bez pocitu hladu a vyústit tak v nekontrolovatelné přejídání (Strimas et al., 2008; Binder et al., 2006; Pagoto, 2009).

Literatura týkající se problematiky ADHD ve spojitosti s poruchami příjmu potravy není příliš rozsáhlá. Může to být dáno i faktem, že jsou ve výskytu těchto skupin poruch genderové rozdíly. Dle Mezinárodní zdravotnické organizace se nadváha a obezita vyskytuje více u mužů, poruchy příjmu potravy postihují více ženy (9:1) (Mikami et al., 2008). ADHD se naopak vyskytuje více u chlapců (Atlafas, 2002).

Davis (2005) zjistil, že symptomy ADHD pozitivně korelují s některými formami přejídání, jako je konzumace jídla jako kompenzace špatné nálady a jiných okolních negativních vlivů, spíše, než že by u těchto dětí šlo o záchvatovité přejídání.

V této souvislosti jsou ženy s ADHD vystaveny riziku rozvoje poruch příjmu potravy, zejména bulimia nervosa (Nazar et al., 2008). Některé studie uvádějí, že ženy s ADHD mají 3,6 x vyšší riziko rozvoje poruch příjmu potravy (Biederman et al., 2007) a ADHD se vyskytuje až u 17 % pacientek s poruchami příjmu potravy (Biederman et al., 2007; Wentz, 2005), dle jiných studií je to 3 % v případě anorexia nervosa a 9 % u bulimia nervosa (Binder et al., 2006). Nicméně Shurman et al. (2006) uvádějí, že výskyt bulimia nervosa u ADHD pacientek se týká až dospělých žen, nikoli dětí nebo adolescentů.

V souvislosti s ADHD a poruchami příjmu potravy se objevily také genetické studie popisující podobné vztahy u obou skupin poruch. Davis et al. (2009a) poukázali na roli genu pro receptor D3 receptor u ADHD a záchvatovitého přejídání. Role variant v genu pro serotoninový transportér byla opakovaně popsána jak u ADHD, tak u poruch příjmu potravy (Sulek et al., 2007; Martaskova et al., 2009, Kuzelova et al., 2010).

Kauzální vztah mezi výskytem poruch příjmu potravy a ADHD zůstává nejasný. Tyto souvislosti však mohou mít velmi velký klinický význam a terapeutický dopad. Tyto spojitosti by mohly ozřejmit rovněž změny v tělesných parametrech u dětí s ADHD – vyššímu výskytu nadváhy a obezity, vyššímu procentu tělesného tuku. Impulzivita ve stravování u jedinců s ADHD může vést k vyššímu kalorickému příjmu, ale také k jídlu jako určitému druhu návykové látky. U jedinců s ADHD se může vyskytovat špatná schopnost plánování, zahrnující i plánování stravy, a tak může docházet k tomu, že jedinec sní to, co je právě nejrychleji dostupné.

Existuje více možností, proč se poruchy příjmu potravy (patologické i nepatologické) vyskytují ve vyšší míře u pacientů s ADHD. Jedním z důvodů může být to, že ADHD a poruchy příjmu potravy sdílejí obdobný neurobiologický základ.

8.2 Souhrn

V souvislosti s vyšším výskytem nadváhy a obezity u pacientů s ADHD se hovoří o možných rozdílech ve stravovacích návycích u této skupiny. Uvádí se, že příčinou může být impulzivita a nižší sebekontrola. Podobné znaky sdílejí osoby s poruchami příjmu potravy. Právě ty jsou jednou z častých komorbidit ADHD. Slabá inhibiční kontrola a deficit exekutivního fungování u nich mohou vést ke konzumaci jídla bez pocitu hladu a vyústit tak v nekontrolovatelné přejídání. Literatura uvádí až 9 % výskytu ADHD u pacientů s bulimia nervosa. Kauzální vztah mezi výskytem poruch příjmu potravy a ADHD zůstává nejasný. Tyto souvislosti však mohou mít velmi velký klinický význam a terapeutický dopad.

9 Variabilita v léčbě ADHD

Kapitola podává stručné informace o možnostech léčby ADHD. Představuje možnosti farmakoterapie, mechanismy účinku a možný výskyt nežádoucích účinků.

Tuto část zde uvádíme zejména z důvodu, že farmakoterapie ADHD je velmi diskutovaným tématem z hlediska volby vhodného léčiva a možných nežádoucích účinků, kdy se ve spojitosti s tělesným vývojem často hovoří o vlivu na tělesný růst.

9.1 Léčebné metody

Ačkoli ADHD není porucha, která by dítě ohrožovala, snižuje zejména možnosti sociálního uplatnění dítěte. Uvádí se, že až v 80 % neléčených případech přechází do dospělosti. Neléčení jedinci nedosahují uplatnění odpovídající jejich schopnostem a vztahy s vrstevníky bývají problematické. Takový jedinec bývá často osamělý z důvodu nepřijetí ze strany vrstevníků a frustrován z neúspěchů (Malá, 2002; 2008). V dospělosti je pak u jedinců s ADHD riziko vyššího výskytu dalších poruch jako např. poruchy chování, antisociální poruchy osobnosti a závislosti na návykových látkách a problémy v sociálních vztazích (Doggett, 2004).

Léčba ADHD je tedy v těchto ohledech zásadní. Při vhodné léčbě má dítě větší možnost rozvinout své schopnosti a dosáhnout tak odpovídajícího sociálního a v budoucnu i profesního postavení (Doggett, 2004).

Stejně jako léčba všech dětských psychických poruch, tak i léčba ADHD zahrnuje vždy spolupráci jak lékaře – zvláště dětského psychiatra, tak psychologa, tak spolupráci s rodiči a učiteli. Metod a postupů, které se v současné době využívají v léčbě ADHD s větší či menší efektivitou, je mnoho. Zaměřuje se však především následujícími směry:

1. Farmakologický přístup
2. Behaviorální/psychosociální přístup
3. Kombinace postupů

Hrdlička (2007) uvádí, že však velmi vysoké procento dětí je léčeno nevhodným způsobem nebo není léčeno vůbec. Důvody mohou být jak na rovině organizační, týkající se

správné diagnostiky a péče o děti s ADHD, tak na rovině odborné, kdy může být obraz poruchy modifikován komorbidními poruchami, může jít o diagnostický omyl (nepřesné užívání diagnózy, časté změny v konceptu diagnostiky), nevhodnou volbu léčby (nadužívání neuroleptik), přednost psychoterapie před farmakoterapií apod.

Podle současných názorů patří mezi nejúčinnější metody léčby ADHD farmakoterapie a dále psychoterapeutické techniky, optimálně spojení obou těchto metod (Drtilková, 2008). Nelze říci, která z daných metod je účinnější. Vždy záleží na konkrétním případě a individuálním přístupu k jedinci. Longitudinální studie sledující účinnost různých druhů léčby – behaviorální terapie, kombinace medikace a behaviorální terapie a pouze medikace - po osmi letech ukázala, že u všech jedinců, kteří byli nějakým způsobem léčeni, došlo ke zlepšení, přičemž ani jedna skupina nevykázala významný rozdíl v účinnosti oproti skupinám ostatním (Molina et al., 2009).

Nicméně Purdie et al. (2002) v metaanalýze 74 studií zjistili, že nejvýznamnější vliv mají oproti jiným farmakologické postupy, které příznivě ovlivňují chování, mají však minimální efekt na vzdělávací proces. V této oblasti se ukazuje významnost vzdělávacích přístupů spíše než medikace nebo psychoterapie.

Americká pediatriká akademie mezi metodami první volby v případě ADHD uvádí behaviorální terapii, medikaci a sebe-verbalizaci. Naopak např. samostatné zařazení kognitivně-behaviorální terapie (KBT) nebo rodičovského tréninku neshledává jako účinné.

Následující tabulka uvádí úrovně podpory jednotlivých metod léčby u ADHD dle “American Academy of Pediatrics mental health“.

Tabulka 6: Úrovně podpory metod léčby u ADHD (dle American Academy of Pediatrics mental health)

Úroveň 1 Nejlepší podpora	Úroveň 2 Dobrá podpora	Úroveň 3 Mírná podpora	Úroveň 4 Minimální podpora	Úroveň 5 Žádná podpora
<ul style="list-style-type: none"> • Behaviorální terapie • Medikace • Sebe-verbalizace 	<ul style="list-style-type: none"> • Biofeedback • Contingency Management • Vzdělání • Rodičovský trénink zvládání (samostatně s Řešením problémů, nebo s Psychoeducací učitelů) • Tělocvik • Relaxace a Tělocvik • Sociální dovednosti a Medikace • Trénink pracovní paměti 	---	<ul style="list-style-type: none"> • Rodičovský trénink zvládání a Sociálních dovedností • Relaxace • Sebe-verbalizace a Contingency Management • Sociální dovednosti 	<ul style="list-style-type: none"> • Pozornost • Na klienta orientovaná terapie • KBT • KBT a Zvládání hněvu • Rodičovský trénink zvládání/zvládání stresu • Rodičovský trénink zvládání a Sebe-verbalizace • Řešení problem • Trénink sebekontroly • Sebe-verbalizace a Medikace • Rozvoj dovedností

Poznámka: Úroveň 5 odkazuje k formám léčby, které testy vyhodnotily jako nepodpůrné nebo byla jejich účinnost neprůkazná

Je důležité zdůraznit, že žádná z metod léčby příznaky trvale neeliminuje, ale pouze potlačuje. Léčba tak dočasně vyvolá úlevu, ale jen po tu dobu, kdy je aplikována. Jakmile se od léčby ustoupí, často následuje návrat stejně takových příznaků, jaké se projevovaly před léčbou. To je charakteristické zvláště pro farmakoterapeutické postupy (Barkley et al., 2005).

9.2 Psychoterapie

Psychoterapie nabízí širokou škálu možností léčby. Patří mezi ně zejména behaviorální terapie, speciální sociální výcvik, klasická nebo skupinová terapie. Psychoterapie sestává z pohovorů psychoterapeuta s dítětem a rodinou. Jejím cílem je posílení vzájemné spolupráce, zvládnutí projevů ADHD, posílení sebevědomí dítěte a zlepšení komunikace s okolím. Spolupráce s rodiči a učiteli zahrnuje poradenství se zaměřením na vštípení určitého chování soustředěného na podporu adaptačních schopností, pozitivních reakcí a zvýšení školního výkonu dítěte. S touto metodou souvisí i léčba režimová, která spočívá v systémové změně režimu v rodině i školním prostředí tak, aby dítě v daném prostředí lépe fungovalo. Jedná se o organizaci času i místa, rozdělení úkolů a motivaci.

Kognitivně behaviorální terapie je vhodná zvláště v případech, kdy:

- Samotná medikace je pouze částečně účinná nebo není účinná vůbec a jako kombinace s medikací
- Pacient má obtíže přijmout diagnózu ADHD a její farmakoterapii
- Pacient má komorbidní diagnózy jako např. úzkostnou poruchu nebo depresi
- Psychologická péče je dostatečná pro zmírnění symptomů a funkčního poškození

Terapie se zaměřuje především na trénink behaviorálních dovedností, zejména strategií zvládnutí symptomů ADHD a nácvik žádoucích způsobů chování.

Behaviorální terapie je v případě léčby ADHD významná z několika důvodů. Dětem s ADHD způsobuje nepozornost, hyperaktivita a impulzivita obtíže v každodenních činnostech, jak ve školním výkonu, tak zařazení v kolektivu, sociálních vztazích, rodině. To, jak se dítě s danými problémy vypořádá, předurčuje jeho úspěšnost v budoucnosti. Způsob, jakým bude dítě fungovat v dospělosti je předurčen jednak tím, jak účinné jsou rodičovské dovednosti jeho rodičů, pak tím, jak vychází s vrstevníky, a tím, jak se mu daří ve škole. Intervence tedy musí být zaměřena na tyto klíčové oblasti. Psychoterapie není zaměřena pouze na dítě, ale učí také učitele a rodiče pomoci dítěti poruchu zvládat. Naučení se těmto dovednostem je velmi důležité, protože získané dovednosti mohou být užitečné po celý život (Webster-Stratton et al., 2001).

Účinnost

Ačkoli pro psychoterapii není natolik silná empirická podpora jako pro farmakoterapii, její účinnost je nesporná. Přestože medikace může potlačovat neurobiologické symptomy poruchy, u řady osob není efektivní nebo se u některých mohou vyskytovat reziduální symptomy. Medikace také není plně zaměřena na všechny oblasti fungování (Knouse et al., 2008).

Nejúčinnější je úplný léčebný přístup, kde se psychoterapie a farmakoterapie prolínají a jsou doplněny určitými režimovými a výchovnými opatřeními.

9.3 Psychofarmakologie

Jak již bylo uvedeno, farmakoterapie je v případě ADHD jednou z nejúspěšnějších metod léčby. Na základě řady studií je prokázáno, že jak léčby stimulanty, jako je metylfenidát a dextroamfetamin, tak ne-stimulancia jako atomoxetin, pozitivně ovlivňují symptomy ADHD (Biederman, Spencer, 2008).

Bez ohledu na zvolený typ medikace je před nasazením léčby třeba provést úplné klinické zhodnocení dítěte zahrnující jak interní a neurologické vyšetření, laboratorní vyšetření, psychologické testy, tak informace ze školy a podrobný rozhovor s rodiči i dítětem. Důležitým krokem při léčbě je poradenská práce s rodiči a dětmi a kontakt se školou. Na počátku léčby je zapotřebí identifikovat cíle léčby. Farmakologická léčba pak musí být zvolena na základě řádného zhodnocení a vždy musí být součástí léčby celkové zahrnující psychosociální, behaviorální a vzdělávací intervenci.

9.3.1 Stimulancia

Nejběžnější užívanou medikací ADHD jsou stimulanty. Do této skupiny patří nejčastěji užívané léky metylfenidát, dextroamfetamin, pemolin. V České republice je v současné době z této skupiny léčiv k dispozici pouze metylfenidát, ten je světově v souvislosti s ADHD z této skupiny také nejužívanějším. Dostupná je krátkodobě působící forma – Ritalin (biologický poločas 2,5 hod, klinický účinek trvá cca 2,5-4 hodiny) a methylefenidát s dlouhodobým účinkem – Concerta (klinický účinek 10-12 hodin).

Mechanismus účinku

Stimulancia blokuje aktivitu dopaminového transportéru a blokuje zpětné vychytávání reuptake dopaminu a noradrenalinu na presynaptických neuronech a zvyšují uvolňování těchto neurotransmiterů do synaptické štěrbině. Způsobují oddálení odpovědi a ovlivňují pracovní paměť (Volkow et al., 2005).

Účinnost

Pozitivní účinky stimulancí jsou uváděny až u 70 % pacientů s ADHD (např. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2002; Maidment, 2003), a to i při dlouhodobé terapii (Charach et al., 2004). Účinek stimulancí je rychlý, téměř bezprostřední, ale krátkodobý – je tedy zapotřebí časté užívání.

Účinky

Stimulancia povzbuzují účinek katecholaminů. V důsledku je posilován vliv dopaminu, působícího na motorickou koordinaci, a noradrenalinu. Účinky stimulancí mají vliv na excitaci dýchacího centra v prodloužené míše, a především pak na stimulaci retikulárního aktivačního systému, což vede ke zlepšení koncentrace pozornosti, a motivace, snížení únavy a tím i lepšímu výkonu například ve školních úlohách. Mohou napomoci výraznému zlepšení stavu, a to v mnoha oblastech, jako jsou nepozornost, impulzivita, hyperaktivita, agresivita, neposlušnost, povzbuzují pozornost, paměť, učení, zvyšují přesnost práce, snižují počet omylů. Zmírňují především sociálně nepřiměřené chování spojené s nadměrným pohybem, následně dochází i ke zlepšení sociálního přijetí (Paclt et al., 2006).

Účinky lze rozdělit následujícím způsobem:

- *Ovlivnění kognitivní oblasti* – zlepšení koncentrace pozornosti, krátkodobé paměti, zmírnění roztěkanosti a impulzivity, zlepšení schopnosti dokončit započatou práci, zlepšení přesnosti
- *Ovlivnění motoriky* – snížení hyperaktivity, zlepšení kontroly jemné motoriky (pohybová přesnost, obratnost)
- *Ovlivnění sociálních dovedností* – zlepšení sociálního postavení mezi vrstevníky, tlumení afektů vzteku, verbální a fyzické agrese, tlumení impulzivního ničení věcí, vzdoru a opozičního chování, zlepšení schopnosti samostatně si hrát

Vedlejší účinky

Uváděnými nejčastějšími vedlejšími účinky methylfenidátu jsou zejména snížená chuť k jídlu (Charach et al., 2004), bolesti břicha, nauzea, bolesti hlavy, nervozita, nespavost, dále zpomalení růstu a snížení hmotnostních přírůstků (Faraone, 2008). Někdy se vedlejší účinky mohou vyskytovat přechodně, je však běžné, že se vyskytují po celou dobu léčby (Charach et al., 2004).

Na animálních modelech byl prokázán vliv methylfenidátu pubertální testikulární vývoj a pravděpodobné opoždění vývoje testes při nasazení léčby v předpubertálním období (Mattison et al., 2011). Nicméně po 40 měsících jsou však rozdíly jak v testikulárním objemu, tak produkci testosteronu srovnány.

Amfétamin navíc působí na zkrácení některých fází spánku. Ovlivňuje také centrum sytosti v hypothalamu a tím zřejmě dochází u léčených dětí ke snížení chuti k jídlu. Vedlejší účinky stimulancií jsou závažnější v oblasti působení na kardiovaskulární systém. Methylfenidát vyvolává malé, ale významné změny tlaku a pulzu, při vyšších dávkách se mohou dostavit dokonce arytmie.

Uvádí se, že dlouhodobé užívání medikace v dětství zvyšuje budoucí riziko užívání návykových látek až o 50 % (Sales, 2000). Otázka, zda stimulancia mají významný dlouhodobý efekt, ať pozitivní či negativní, zůstává stále jednoznačně nezodpovězena (Doggett, 2004).

V současné době literatura také uvádí, že dlouhodobé užívání stimulancií může vyvolávat snižování účinnosti. Fusar-Poli a kol. (2012) zjistili, že u osob, které nikdy neužívaly stimulancia, je množství dopaminových transportérů významně nižší, než u osob, které někdy stimulancia užívaly. Vyšší hustota dopaminových transportérů ve striatu u těchto osob je pravděpodobným kompenzačním mechanismem, kdy jako reakce na zvýšené hladiny dopaminu organismus vybuduje abnormální množství dopaminových transportérů.

9.3.2 Ne-stimulancia

Atomoxetin

Od roku 2003 je vedle stimulancií užíván nestimulační lék atomoxetin. Je spolu s metylfenidátem lékem první volby a oproti metylfenidátu má výhodu dlouhodobějšího působení. V České republice je užíván od roku 2007 přípravek Strattera.

Mechanismus účinku

Atomoxetin je centrální sympatomimetikum působící inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu blokádou presynaptického noradrenalinového transportéru (Kratochvil et al., 2008). Atomoxetin specificky zvyšuje extracelulární hladinu dopaminu v oblasti prefrontálního kortexu, modulací kortikálního synaptického vychytávání dopaminu prostřednictvím noradrenalinového transportéru. Terapie atomoxetinem nepůsobí psychostimulačně (Swanson, 2006).

Účinnost

Studie jak krátkodobého, tak dlouhodobého charakteru prokazují dobrou terapeutickou účinnost atomoxetinu. K dispozici je již v současné době řada studií sledujících jak sledování účinnosti oproti placebo, tak sledujících účinnost z hlediska dávkování. Méně studií je již zaměřených na srovnání se stimulancii.

Spencer a kol. (2002) uvedli, že na léčbu atomoxetinem pozitivně reaguje až 60 % pacientů. Michelson a kol. (2002) prokázali účinnost při dávkování pouze jedenkrát denně, což sice neodpovídá vylučovacímu poločasu, nicméně klinické zkušenosti potvrdily účinnost delší.

Někteří jedinci reagují dobře jak na léčbu methylfenidátem, tak atomoxetinem, ale někteří přednostně reagují na jednu účinnou látku (např. Coghil et al., 2007). Banaschewski a kol. (2006) uvádějí obdobnou účinnosti u obou typů léčiv. Kvalitních studií s dostatečnou délkou trvání a dostatečně velkými soubory je však nedostatek, a proto není možné v této souvislosti konstatovat jednoznačné závěry.

Účinky

Na rozdíl od stimulancií dochází k plnému účinku až po čtyřech týdnech užívání, nemá efekt jedné dávky (Hrdlička, 2007). Od stimulancií se ale liší svým kontinuálním ovlivněním příznaků ADHD včetně poruch usínání a lze je podávat jen jednou denně. Působí na zlepšení kognitivních i psychosociálních funkcí. Zlepšuje pozornost, snižuje impulzivitu, hyperaktivitu, nesoustředěnost a agresivitu. To vede jak k lepším výsledkům ve škole, tak zlepšení přijetí ze strany rodičů i vrstevníků, zlepšení sociálních vztahů, ale také zlepšení sebehodnocení a zvýšení sebevědomí pacienta (Becker et al., 2004).

Účinky atomoxetinu lze stejně jako u stimulancií rozdělit následujícím způsobem:

- *Ovlivnění kognitivní oblasti* – zlepšení koncentrace pozornosti, krátkodobé paměti, zmírnění roztěkanosti a impulzivity, zlepšení schopnosti dokončit započatou práci, zlepšení přesnosti
- *Ovlivnění motoriky* – snížení hyperaktivity, zlepšení kontroly jemné motoriky (pohybová přesnost, obratnost)
- *Ovlivnění sociálních dovedností* – zlepšení sociálního postavení mezi vrstevníky, tlumení afektů vzteku, verbální a fyzické agrese, tlumení impulzivního ničení věcí, vzdoru a opozičního chování, zlepšení schopnosti samostatně si hrát

Vedlejší účinky

Vedlejší účinky jsou obvykle přechodné. Mezi časté nežádoucí účinky patří bolesti břicha, zvracení, snížená chuť k jídlu. Dále se v některých případech může objevovat časně ranní probouzení, podrážděnost, kolísavá nálada, závratě, ospalost, zácpa, nucení na zvracení, únava, pokles tělesné hmotnosti. Léčba atomoxetinem není spojena s rizikem vzniků závislostí a rizikem tiků (Drtilková, 2008).

Přes dobrou účinnost léčiv se mohou při užívání medikace objevit některé nežádoucí účinky. Studie jak v případě methylfenidátu, tak atomoxetinu uvádějí vliv na krevní tlak a srdeční tep. Nicméně není možné stanovit jednoznačné souvislosti. Následující tabulka porovnává nežádoucí účinky v případech konkrétních léčiv.

Tabulka 7: Porovnání běžných nežádoucích účinků u léčiv používaných u ADHD

Lék	Mechanismus účinku na molekulární úrovni	Běžné nežádoucí účinky	Reference
metylfenidát	Blokuje reuptake dopaminu a reuptake noradrenalinu, blokuje dopaminový transportér	Snížená chuť k jídlu, insomnie, bolest břicha, bolest hlavy a závrať, snížení hmotnostních přírůstků, afektivní symptom, nevolnost, zvracení, insomnie, anorexie	Faraone, 2009; Biederman et al., 2003
dextroamfetamin	Zvyšuje uvolňování dopaminu a noradrenalinu do synaptické štěrby, snižuje reuptake	Snížená chuť k jídlu, insomnie, palpitace, tremor, insomnie, bolest hlavy, závrať, sucho v ústech, snížení hmotnosti, abdominální symptom, bolest břicha, iritabilita	Faraone, 2009; Curatolo, D'Agati, 2010
smíšené amfetaminové soli	Zvyšuje uvolňování dopaminu a noradrenalinu do synaptické štěrby, snižuje reuptake	Snížená chuť k jídlu, agitovanost, insomnie, bolest hlavy	Faraone, 2009; Curatolo, D'Agati, 2010
atomoxetin	Selektivně inhibuje synaptické reuptake dopaminu	Bolest břicha, snížená chuť k jídlu, zvracení, somnolence, iritabilita, únava	Kratochvil et al., 2008

9.3.3 Jiné

Další volbou v léčbě dětí s ADHD mohou být **tricyklická antidepresiva**. Mají podobné účinky na nervovou soustavu jako stimulancia. Při jejich užívání se ale u dětí, na rozdíl od dospělých, objevuje zvýšení krevního tlaku, zrychlení tepové frekvence. Nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém mohou být výrazné a je nutné počítat s určitou kardiotoxicitou.

Často jsou také v nízkých dávkách podávána **neuroepileptika**. Mechanismus účinku je podobný jako u stimulancií. Nevýhodou léčby neuroepileptiky je psychomotorický útlum s možnou sníženou pozorností. Mezi atypická neuroleptika patří Risperidon. Dle studií snižuje agresivitu, dráždivost a hyperaktivitu. Používá se zejména v případech přítomnosti poruch chování (Drtílková et al., 2006).

9.4 Variabilita v odpovědi na léčbu

Přes zmíněnou vysokou účinnost farmakoterapie u ADHD existuje poměrně vysoká variabilita v odpovědi na léčbu, v optimálním dávkování a rychlosti nástupu účinku. Dále nejsou konsistentně stanoveny postupy, které by předpověděly reakci na léčbu a stanovily optimální dávkování. Plánování léčby je tak často určeno pouze empiricky a na základě klinických zkušeností lékaře.

Variabilita v odpovědi na léčbu je s vysokou pravděpodobností způsobena genetickými faktory, které jsou předmětem prvních farmakogenetických studií u ADHD, které ovšem zatím přinášejí značně nekonzistentní výsledky.

Pravděpodobně existují četné genetické souvislosti s variabilitou v odpovědi na léčbu, ale i s výskytem vedlejších účinků léčby. Některé časté varianty spojené s ADHD zároveň také snižují odpověď na léčbu (např. DRD4 alela se 7 repeticemi), jiné naopak úspěšnost léčby zvyšují (např. ADRA 2A snp A-1291 C > G). Ve vztahu k jiným variantám byl rovněž zjištěn nižší výskyt vedlejších účinků léčby (např. SNAP 25 T1065G). Následující tabulka podává přehled o zjištěných souvislostech.

Tabulka 8: Asociace mezi odpovědí na léčbu a genetickými variantami

Gen	Varianta	Asociace s odpovědí na léčbu	Citace
<i>ADRA2A</i>	C1291G SNP	lepší odpověď u nosičů alely G (v oblasti nepozornosti)	Polanczyk et al., 2007; Da Silva et al., 2008
<i>COMT</i>	Val158Met	lepší odpověď u homozygotů pro alelu Val	Kereszturi et al., 2008
<i>DAT</i> (<i>SLC6A3</i>)	počet 40bp VNTR	snížená odpověď u nosičů alel s 9 a 10 repeticemi, zejména homozygotů 10/10, vyšší výskyt vedlejších účinků léčby u homozygotů 9/9	Gruber et al., 2007; Cheon et al., 2005; Purper-Ouakil et al., 2008; Stein et al., 2005
<i>DRD4</i>	počet VNTR	snížená odpověď u nosičů alel se 7 repeticemi	Joober et al., 2007; McGough et al., 2006; Roman et al., 2002; Hamarman et al., 2004
<i>DRD2</i> , <i>DRD5</i>	jednonukleotidový Taq polymorfismus	žádný efekt	Winsberg et al., 1999
<i>CHRNA4</i>	rs1044396 a rs6090384	žádný efekt	Tharoor et al., 2008
<i>SLC6A2</i>	G1287A SNP	snížená odpověď pro homozygoty A/A	Yang et al., 2004
<i>HTR1B</i> , <i>HTR2A</i>		žádný efekt	Zeni et al., 2007
<i>5HTT</i> (<i>SLC6A4</i>)	délkový polymorfismus L, S	snížená odpověď u L/L homozygotů v kombinaci s 7/7 pro <i>DRD4</i> ; žádný efekt	Seeger et al., 2001; Zeni et al., 2007
<i>SNAP25</i>	T1065G a T1069C	snížený výskyt vedlejších účinků u homozygotů	McGough et al., 2006

		T1065G G (spánkové potíže) a T1069C C homozygotů (tiky)	
--	--	--	--

Farmakogenetické studie jsou nezbytné pro porozumění variabilitě v odpovědi na léčbu u dětí s ADHD a zlepšení postupů léčby. Dosavadní farmakogenetické studie jsou však značně kontroverzní zejména z důvodů odlišné charakteristiky jednotlivých studií, dávkování léčiv a kritérií měření/pozorování. Smysluplné závěry a pokrok v oblasti farmako-genetiky ADHD přinesou až studie zahrnující dostatečně velký soubor probandů, využívajících standardizovaný postup. Pro ucelené závěry je třeba nadále sledovat také enzymy metabolizující léčiva a široké spektrum stimulačních i nestimulačních léčiv.

9.5 Souhrn

ADHD je porucha, která vyžaduje multifaktoriální léčbu. Podle současných názorů patří mezi nejúčinnější metody léčby ADHD farmakoterapie a dále psychoterapeutické techniky, optimálně spojení obou těchto metod. Psychoterapie nabízí v léčbě ADHD zejména naučení zvládnání projevů ADHD, posílení sebevědomí dítěte a zlepšení komunikace s okolím. Zlepšení často bývají v mnoha oblastech – od poklesu nepozornosti, hyperaktivity, agresivity po zlepšení učební efektivity, lepší zařazení do kolektivu. Psychofarmakologická léčba, jak stimulancia, tak ne-stimulancium atomoxetin významně zvyšují aktivaci v klíčových kortikálních a subkortikálních oblastech mozku spojených s pozorností (Wilens, 2008). Léčba jak stimulancii, tak atomoxetinem tak zlepšuje pozornost a tlumí projevy hyperaktivity a impulzivity. Existuje poměrně významná variabilita v odpovědi na léčbu, která je z velké míry pravděpodobně způsobena genetickými faktory. Dosud však nejsou tyto souvislosti patřičně objasněny.

Léčba ADHD je zásadní z hlediska zlepšení uplatnění jedince jak v sociální, tak profesní oblasti, neboť u neléčených pacientů často přetrvávají příznaky do dospělosti a mohou vyústit v psychické poruchy, obtíže v sociální oblasti, selhání v zaměstnání apod.

10 ADHD jako kontroverze

ADHD je nejčastěji diagnostikovanou poruchou v dětském věku a zároveň i jednou z nejméně zkoumaných poruch. Přes rozsáhlý výzkum v této oblasti, ale možná také právě proto, však zůstává řada nezodpovězených otázek, týkajících se diagnostiky, diferenciální diagnostiky, etiologie, léčby a dalších oblastí, a neustále vyvstávají otázky nové.

10.1 Diagnostika ADHD

Kontroverze provází samotnou diagnostiku ADHD (Kessler et al., 2010; Husárová, Ondrejka, 2012). Matějček (2003) upozorňuje na to, jak problematické může být odlišení patologického stavu od stavu normálního. Vytváření kritérií, z nichž některá nemusejí být přítomna pro stanovení diagnózy, vede k otázce, co je již patologické a co ještě normální?

Diagnostika se po desetileté vyvíjí, zpřesňuje a zužuje od symptomově nespecifických syndromů směrem ke třem formám ADHD dle DSM-IV. Diagnóza ADHD je souhrnem 3 základních okruhů symptomů hyperaktivity, impulzivity a nepozornosti. Jedná se o nespecifické symptomy, které jsou zahrnuté v řadě dalších psychiatrických diagnóz, a proto je při stanovení diagnózy potřeba vyloučit takové poruchy či stavy, jejichž součástí by tyto symptomy také mohly být. Navíc je mnohdy obtížné určit, zda je symptom přítomen a o jaký typ ADHD se ve skutečnosti jedná.

Problematická začíná být v současné době i nadměrná diagnostika ADHD. V řadě případů je chování, které vede k neúspěchům ve škole, diagnostikováno jako ADHD. Na takové chování však lze nahlížet ze dvou pohledů. Jedná se v daném případě skutečně o poruchu nebo je „nežádoucí“ chování spojeno s prostředím a lze ovlivnit např. umístěním dítěte do jiné třídy (např. s menším počtem žáků)? Společnost, zejména ve škole nebo na pracovišti, vyžaduje značné usměrnění jedince a přizpůsobení se danému řádu. Pro některé jedince je to přirozené a tedy i snáze přijatelné a zvládnutelné, jiným toto může činit obtíže. Pro některé jedince je prakticky nemožné zvládnout úkoly, které nejsou zábavné nebo stimulující a potlačit tak jiné impulzy (mluvení, pohyb, přitahování pozornosti druhých). Jedná se v těchto případech o poruchu ADHD? Jedná se skutečně o psychiatrickou poruchu v pravém slova smyslu?

V tomto ohledu je problematická otázka v oblasti psychodiagnostiky ADHD. I přesto, že pomocí konkrétních psychodiagnostických metod řadu psychopatologických fenoménů

diagnostikovat lze, v případě ADHD to možné není. Psychodiagnostika může přispět v oblasti nespecifické diagnostiky pozornosti, exekutivních funkcí apod., ale neumožní specifickou diagnostiku ADHD symptomů.

10.2 Etiologie ADHD

Etiologie ADHD je oblastí neméně kontroverzní. Stejně jako ostatní oblasti výzkumu ADHD, mají i studie etiologických faktorů u ADHD svá omezení (jako např. rozdílná metodika, nedostatečný soubor, široké věkové rozpětí sledovaných dětí apod.), a proto zůstávají tyto otázky stále nezodpovězeny.

Studie naznačují, že genetické faktory hrají roli v symptomatologii poruchy. V této souvislosti tedy vyvstává otázka, do jaké míry je možné léčit ADHD medikamentózně? Pokud léky ovlivňují symptomatiku ADHD, do jakých genových regulací zasahují? Thapar et al. (2013) uvádějí, že genetické testování nemůže být použito pro predikci ADHD nebo k diagnostickým účelům, neboť vliv genetiky je sice prokázán řadou studií, ale přesto je malý a stále sporný. Genetický podíl ani nemusí nutně znamenat, že pro léčbu poruchy je nutná medikace. Je třeba zvážit výskyt ADHD v rodině, u rodičů, sourozenců a možnosti intervence v celé rodině. V současné době se genetickým faktorům přisuzuje možná až příliš významná role v etiologii ADHD a až příliš se tímto směrem obracejí výzkumné snahy pokoušející se zařadit genetické vyšetření do diagnostického procesu.

Husárová a Ondrejka (2012) se zabývají problematikou neurobiologické podstaty symptomatiky ADHD. Pokládají otázku, který neurobiologický korelát spojuje skupiny symptomů ADHD a zda může být izolovaný od ostatních psychických funkcí? Autoři uvádějí, že v případě jednotlivých subtypů ADHD by pak mohlo jít o alteraci odlišných neuronálních okruhů. Otázkou zůstává, které z neurobiologických nálezů vysvětlují specifický pozornostní deficit, které impulzivitu a hyperaktivitu, které jsou základem pro kombinovaný subtyp. Přes četné publikované nálezy o neurobiologické podstatě ADHD nebyly odhaleny jednoznačné specifické procesy, které zodpovídají za symptomatiku ADHD, ani další mechanismy, ke kterým vedou.

Prof. Matějček (2003) dokonce zmiňuje evoluční přístup k ADHD, který vychází z předpokladu, že symptomy ADHD jsou dnes pokládány za patologický projev, zatímco v minulosti v určitých etapách vývoje tyto projevy mohly být adaptačními mechanismy na

životní podmínky. Pokládá otázku, zda ADHD spíše než do patologie, nespadá do pozůstalých forem adaptace člověka.

10.3 Farmakoterapie ADHD

V současné době je symptomatika ADHD redukována psychofarmaky působícím na úrovni neurotransmiterů. Cílem léčby je redukovat hyperaktivně-impulzivní chování a deficit pozornosti.

Bradley (1950) popsal u dětí, které vykazovaly problémy s chováním a užívaly Benzedrin a Dexedrin, zlepšení výkonu ve škole a dále i přiměřenější emocionální odpovědi. Bradley (1950) uvádí, že se „zdá paradoxní, že lék známý jako stimulant by mohl vést ke zklidnění chování“. Nález paradoxního efektu stimulancí se tak poté stal základem pro farmaceutické aktivity i vědecké hypotézy o podstatě ADHD. Husárová a Ondrejka (2012) k tomu uvádějí, že v případě, že naprogramovaná reaktivita neuronálních okruhů je ovlivněná farmakem (na úrovni neuro-transmitterového systému), dochází ke změně informace na postreceptorové úrovni, tedy k „neadekvátnímu překladu“ prereceptorové informace. Naprogramovaný biologický systém má tendenci neadekvátně podněty kompenzovat, což by mohlo být vysvětlením neefektivity léčby nebo relapsu symptomatiky u některých pacientů.

Diskuse se v současné době vedou o správné volbě farmak, délce léčby i vysazování medikace. Běžnou praxí bývá vysazování léků u dětí o víkendech či školních prázdninách, kdy však vysazení léčby může vést k postupnému relapsu symptomů, což je ale závislé i na trvání i typu léčby – např. u atomoxetinu ve srovnání s metylfendátem byl popsán nižší počet relapsů (např. Buitelaar et al., 2007).

10.4 Komorbidity ADHD

Kontroverzním tématem je i otázka komorbidit ADHD. U ADHD se vyskytují komorbidity velmi heterogenního spektra psychopatologických symptomů. Zde se však nabízí otázka, zda jde o subtypy jedné poruchy se společnými patomechanismy nebo současný výskyt dvou či více poruch s odlišnou patogenezi (Husárová, Ondrejka, 2012). Vzhledem k tomu, že u ADHD se vyskytují komorbidity ve vysoké míře, je zapotřebí zaměřit výzkum cestou nejen hledáním společných patomechanismů, ale také na vliv farmak a jejich účinnost v jednotlivých případech výskytu komorbidních poruch.

Samotná podstata diagnózy vlastně předpokládá vysokou míru komorbidnosti – symptomy a symptomové okruhy se mohou nebo nemusí vždy vyskytovat zároveň. Husárová a Ondrejka (2012) naznačují, že samotná diagnóza ADHD je komorbiditou per se a dále uvádějí, že zároveň vysoká komorbidita u ADHD poukazuje na komplexnost stavu.

10.5 Souhrn

ADHD je jednou z nejčastěji diskutovaných diagnóz, ať už z hlediska etiologie, neurobiologických korelátů, farmakoterapie, tak samotné diagnostiky. Množství výzkumných snah odráží komplexnost poruchy a zároveň otevírá stále nové a nové otázky, z čehož je zřejmé, že o ADHD nelze diskutovat izolovaně na úrovni psychického fungování daného jedince, ale je zapotřebí interdisciplinární spolupráce.

11 Závěr teoretické části

ADHD je poruchou projevující se ve větší či menší míře ve všech oblastech života jedince, a proto je třeba k ní takto také přistupovat. Jde o poruchu, která se může promítat i v celkovém vývoji dítěte, přesto je na tuto problematiku zaměřeno poměrně málo pozornosti a většina studií sleduje růstové změny pouze během užívání psychofarmak. U dětí s ADHD však dochází pravděpodobně k některým specifickým tělesným změnám, zejména vyšším hodnotám ukazatelů stavu výživy. Pravděpodobně zde hrají roli faktory jako např. neuroendokrinní změny, které nejsou dosud zcela prostudovány, a také možné odlišné stravovací návyky, apod.

Nedostatečnost studií, jak obsahová, tak rozsahová, však nedovoluje formulovat jasné závěry. Většina prováděných studií považuje za stěžejní hodnotu BMI, ta ale nemusí mít vždy vypovídající hodnoty. Pro relevantní výstupy by bylo vhodné zahrnout do vyšetření např. také měření kožních řas, hodnocení tělesných složek a proporcionality. Jinou možností je také porovnání hodnot tělesné výšky a hmotnosti, dle nichž posuzujeme tzv. hmotnostně-výškový poměr, tj. zjišťujeme, zda hmotnost odpovídá tělesné výšce. Diskuse se vedou také o nižším, případně opožděném tělesném vzrůstu u dětí s ADHD, některé studie tento nálezní potvrzují, přesto většina zmiňovaných studií se touto možností příliš nezabývá. Vzhledem k dalšímu možnému opoždění růstu následkem farmakoterapie je však s touto skutečností třeba počítat a brát ji v úvahu i např. v případě plánování léčby.

Přestože jsou změny v tělesném vývoji uváděny většinou pouze v souvislosti s medikací, tyto změny dle současných výzkumů pravděpodobně doprovázejí poruchu jako takovou. Vyskytují-li se změny v růstu (primární lag-down) již u diagnózy jako takové, bez ohledu na medikaci, další růstové zpomalení ve spojení s medikací (sekundární lag-down) by mohlo mít zásadní vliv na vývoj jedince. Růstové opoždění může být pozvolné, ale poměrně významné. Stejně tak úbytky tělesné hmotnosti mohou být naopak v některých případech žádoucí, nicméně je nezbytné sledovat tyto změny a plánovat léčbu dle jejich závažnosti.

EMPIRICKÁ ČÁST

12 Úvod k empirické části

Předkládaná práce navazuje na pilotní výzkum, kdy bylo sledováno, zda tělesné parametry dětí s ADHD odpovídají normální populaci či zda vykazují specifické odlišnosti a zde existují rozdíly mezi skupinou medikovanou a skupinou bez medikace.

Empirická část práce se skládá ze dvou samostatných studií. První je zaměřena na porovnání tělesné stavby dětí s ADHD s kontrolním souborem a porovnání rozdílů v tělesném růstu u skupiny dětí s ADHD užívající medikaci a skupiny dětí s ADHD bez medikace. Druhá studie je zaměřena na analýzu rozdílů v životním stylu dětí s ADHD. V závěru empirické části, jsou zjištěné nálezy z obou studií shrnuty a podrobeny kritické analýze a interpretaci.

13 Metodologická východiska

Tato kapitola podává přehled o předmětu a cíli empirické části. Popisuje výběr souboru a jeho charakteristiky, organizaci výzkumu. Zabývá se použitými metodami jak při sběru dat, tak při jejich hodnocení.

13.1 Výzkumný projekt

Kerlinger a Lee (2000) definují výzkumný projekt jako plán a strukturu zkoumání, která směřuje k získání odpovědi na výzkumnou otázku. Základním smyslem výzkumného projektu je pak:

- 1) *„poskytnout odpovědi na výzkumné otázky*
- 2) *a kontrolovat varianci.*

Výzkumný projekt tak umožňuje odpovědět výzkumné otázky tak validně, objektivně, odpovídajícím způsobem a ekonomicky, jak je jen možné.“ (Kerlinger, Lee 2000, str. 450)

Výzkumný projekt se tak stává základním předpokladem kvalitního vědeckého výzkumu. S tímto souhlasí i celá řada dalších autorů (např. Kerlinger, Lee 2000).

Jasná definice typu a charakteristiky výzkumného projektu je tedy naprosto nezbytným krokem, který je třeba učinit ještě před samotným započítím výzkumu (např. Kerlinger, Lee 2000).

Máme-li odpovědět na otázku, o jaký typ výzkumného projektu se v rámci předkládané diplomové práce jedná, narážíme na obtíž toto „jasné“ vymezení dodržet. Oblast, která bude porzkoumávána, je totiž doposud spíše neprobádaným polem a není možno tedy vycházet z předem formulovaných hypotéz (ať již na základě dosavadní teorie nebo empirických studií), které budou dále ověřovány. Mnohé studie, které byly uvedeny v teoretické části, totiž často podávají pouze útržkovité informace nebo přicházejí se zcela protichůdnými nálezy.

Hlavní charakteristikou daného projektu bude analýza základních antropometrických charakteristik dětí s ADHD podle DSM-IV oproti normě i v rámci vlastní skupiny – u skupiny dětí s ADHD užívajících medikaci a u dětí s ADHD bez medikace. Z tohoto pohledu se jedná především o mapující výzkumný projekt (viz např. Kerlinger, Lee 2000). Dále bude zkoumáno, zda se u předmětné skupiny vyskytují rozdíly v životním stylu, zejména pohybové aktivitě a způsobu stravování.

Kerlinger a Lee (2000) uvádějí, že výzkumný projekt je určen především definováním základních proměnných a jejich vzájemného vztahu v hypotéze, jež se má ověřovat, či povahou vymezeného problému, ve kterém se chceme orientovat (pro případy, kdy je otázka v jistém směru ještě otevřená).

V rámci předkládaného výzkumu není možno vzhledem ke stále nedostatečné úrovni poznání v dané oblasti tvořit hypotézy, ale budou stanovovány základní cíle výzkumu a otázky, které s nimi souvisejí.

13.2 Cíl empirické části a výzkumné otázky

Cílem empirické části je zodpovědět základní otázku, zda děti s diagnózou ADHD podle DSM-IV vykazují odlišnosti ve sledovaných antropometrických charakteristikách oproti normální populaci. Dílčími cíli je pak zhodnocení specifity tohoto rozdílu, případně nalezení specifických podskupin v rámci sledovaného souboru, a nebo znaků (medikace), které mají na sledované znaky vliv.

Studie 1 - Základní výzkumné otázky můžeme definovat takto:

1. Vykazuje sledovaný soubor dětí s ADHD statisticky významné rozdíly v základních antropometrických charakteristikách oproti kontrolnímu souboru?
2. Existuje rozdíl v antropometrických charakteristikách dětí ve sledovaném souboru, které užívají medikaci a které nikoliv?

Studie 2 - Dílčí výzkumné otázky pak budou tyto:

1. Existuje rozdíl ve vybraných charakteristikách životního stylu - stravovací návyky, pohybová aktivita u sledovaných skupin?

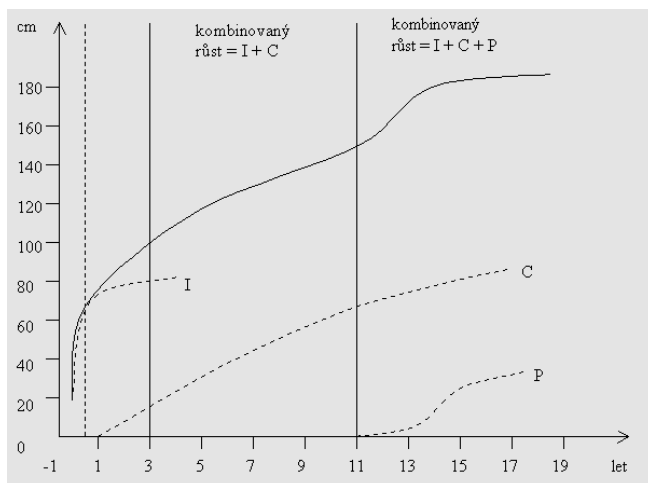
STUDIE 1

14 Tělesný růst

Růst je závislý na faktorech genetických, endokrinních a environmentálních (Šmahel, 2001). Vlivy endokrinní propojují faktory genetické i environmentální a jsou jimi ovlivňovány.

Lidský tělesný růst lze rozdělit do tří fází:

- Infantilní období – začíná v prenatálním období a trvá do dvou let, je intenzivní, ale poměrně rychle se zpomaluje.
- Období dětství – trvá od dvou let života do začátku puberty, je pomalou fází růstu.
- Puberta – fáze zahrnující růstový výšvih, tzv. pubertální spurt.



Obrázek 1 Karlbergův model růstu (Riegrová a Ulbrichová, 1998)

Švédský auxolog Karlberg vymezil jednotlivé fáze křivkami pomocí trojkomponentního **ICP modelu růstu** (viz obr.). Tzv. komponenty růstu byly definovány na základě analýzy růstové křivky a charakterizují je specifické hormonální situace rostoucího organismu. Růst v infantilním období je charakterizován komponentou I (Infancy), v grafu označené písmenem I. Začíná se uplatňovat kolem druhé poloviny nitroděložního života, od 26. týdne prenatálního vývoje a končí kolem 3. roku života. Představuje příspěvek k růstu lidského plodu po jeho narození a je nezávislá na působení růstového hormonu. **Komponenta I je řízena fetálními hormony a hormony štítné žlázy.** Růstová křivka v tomto období má tvar exponenciální

křivky. Koncem prvního roku života se začíná uplatňovat jiný typ růstu, komponenta C (Childhood), charakterizován parabolou, v grafu znázorněn pod písmenem C. **Růst je řízen somatotropinem – růstovým hormonem a hormony štítné žlázy.** Trvá s mírně klesajícím tempem až do ukončení tělesného růstu. V pubertálním období se přidává poslední komponenta. Třetí komponentou je komponenta charakterizující pubertální výšvih, nazývá se P (Puberty) a označuje ji v grafu písmeno P. Má tvar logistické S křivky. **V tomto období se na řízení růstu uplatňují hormony štítné žlázy, somatotropin a pohlavní hormony.** Souvisí s věkem nejvyšší růstové rychlosti. (Šmahel, 2001; Krásničanová, 2002)

Vývojová období jsou charakteristická určitými tělesnými a duševními změnami. Jednotlivé vývojové fáze jsou charakteristické změnami, k nimž v této fázi obvykle dochází a jsou pro ni typické.

Předmětem studie byla skupina jedinců **mladšího školního věku**, proto zde podáváme stručnou charakteristiku tohoto období.

Mladší školní věk trvá od 6 do 11 let a je provázen tělesnými změnami a psychickými změnami souvisejícími zejména s nástupem do školy. Na začátku školního věku je dítě v období první vytáhlosti. Před sedmým rokem života dochází k postupnému snižování tělesného růstu, průměrný nárůst za rok je 5 cm, které trvá až do nástupu puberty. Růst je pod vlivem růstového hormonu a IGF-I. Klidové růstové tempo přispívá k opětovnému přibývání podkožní tukové vrstvy. Dítě vstupuje do období druhé plnosti. Na trupu se vytváří zúžení v pase, začíná celkové tvarové rozlišení těla chlapců a děvčat. Nejde ještě o vývoj druhotných pohlavních znaků, ale naznačení pohlavních rozdílů ve tvaru pánve, lebky, ukládání podkožního tuku. Období neutrálního dětství se tedy mění v tzv. bisexuální. Proces adrenarche – zvýšená sekrece adrenálních androgenů – nastává mezi 6. – 8. rokem u dívek a 7. - 9. rokem u chlapců. Zvýšená produkce adrenálních androgenů – hormonů kůry nadledvin a u chlapců také hormonů varlat, iniciuje růstové zrychlení, tzv. mid-growth spurt. U dívek pomalu navazuje pubertální spurt, u chlapců přichází až po dvouleté pauze. Působení androgenů napomáhá k charakteristickému ukládání množství tuku u chlapců a dívek, k vývoji pubického a axilárního ochlupení a přispívá ke vzniku tělesného pachu. Přibližně tři roky po začátku adrenarche nastupuje proces gonadarche, odpovědný za zrání pohlavních žláz (Machová, 1993, Zemková, 2006).

15 Možnosti sledování tělesného růstu

Následující část je věnována možnostem sledování tělesného růstu. V případě sledování a hodnocení tělesného růstu u dětí s ADHD je znalost těchto metod nezbytná.

15.1 Tělesná výška

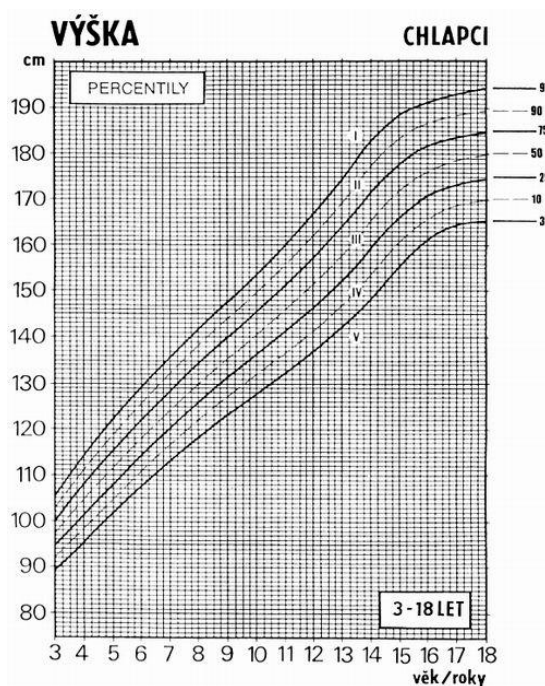
Tělesná výška je jedním ze základních parametrů, které měříme. Tělesná výška je citlivým ukazatelem zdravotního stavu jedince a lze díky jejímu posouzení odhalit přítomnost závažného onemocnění. Porucha růstu je často prvním projevem onemocnění.

Děti do dvou let jsou měřeny vleže v tzv. bodymetru, měříme tedy tělesnou délku. Od dvou let je dítě měřeno ve stoje pomocí antropometru nebo stadiometrem, pevným měřicím zařízením vybaveným pohyblivou hlavicí s digitálním displejem (Krásničánová, 2002).

15.1.1 Percentilové grafy

Pro stanovení toho, zda dítě správně roste, existuje několik nástrojů. V praxi je nejjednodušší použití metody tzv. **percentilových růstových grafů** a **normalizovaných dat** (SD-skóre – skóre směrodatné odchylky). Percentilové růstové grafy se používají zejména k **hodnocení aktuální tělesné výšky**. Percentilové grafy slouží jako normativy a určují pozici příslušného tělesného znaku dítěte v rámci určité populace. K jejich konstrukci je třeba rozsáhlých souborů vyšetřených jedinců (V České republice se využívá dat Celostátních antropologických výzkumů dětí a mládeže, nejnověji CAV 2001 – Vignerová et al., 2006). Základem percentilových grafů je percentilová síť, která rozlišuje rozpětí příslušného znaku 99 percentily na sto pásem. Každý percentil je tedy setinou rozložení znaku v příslušné populaci (zahrnuje tedy 1 % hodnot populace). Nejčastější konvenční členění percentilového grafu vymezuje pásma 3., 10., 25., 50. 75., 90. a 97. percentilu ve vztahu k chronologickému věku. 50. percentil tak představuje střední hodnotu příslušného parametru v určité populaci (je tedy mediánem), pásmo mezi 25. – 75. percentilem oblast normálních hodnot, ve kterém leží 50 % hodnot znaku. Jedinci, jejichž tělesná výška leží nad 75. percentilem jsou v rámci dané populace již nadprůměrně vysocí, nad 90. percentilem velmi vysocí (širší normu vymezují 3. a 97. percentil). Naopak děti, které svojí tělesnou výškou spadají do pásma pod 25. percentilem, jsou oproti svým vrstevníkům malé, pod 10. percentilem velmi malé. Na základě

tohoto rozčlenění je tak klinická interpretace aktuální tělesné výšky poměrně jednoduchá. Leží-li např. tělesná výška dítěte v určitém věku na 80. percentilu, interpretujeme jeho růstový stav jako nadprůměrný, kdy 80 % dětí daného pohlaví a věku je v příslušné populaci menších, než vyšetřovaný jedinec a 20 % vyšších. U dítěte s tělesnou výškou pro daný věk na 20. percentilu pak bude situace opačná, tedy jedinec je menší než širší populační norma, neboli 80 % dětí daného pohlaví a věku je v příslušné populaci vyšších než vyšetřovaný jedinec a pouze 20 % menších.



Obrázek 15.1 Percentilový graf tělesné výšky pro chlapce od 3 do 18-ti let

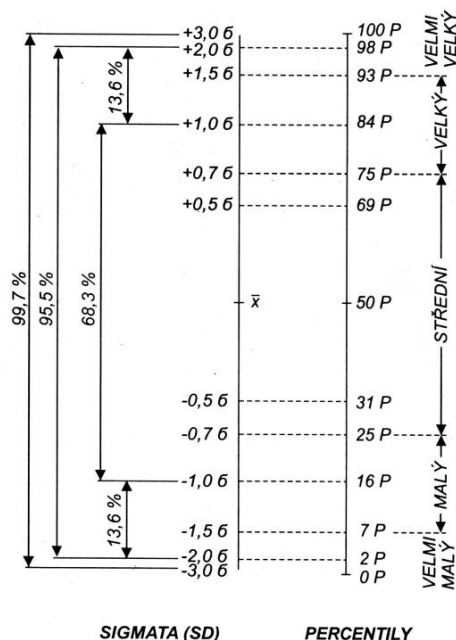
Percentilové grafy jsou určeny k okamžitému porovnání sledovaného parametru s daty vrstevníků, a tím ke zhodnocení míry odlišnosti od populační normy. Slouží ale také pro sledování růstového pásma jedince. Zdravé dítě po druhém roce života nemění pozici ve svém vymezeném percentilovém pásmu, tzn. že roste v pásmu, které je determinováno jeho dědičnou růstovou dispozicí. Zdravý tělesný růst se vyznačuje plynulým pohybem po růstové křivce a výrazná změna pozice vždy signalizuje suspektní růstovou patologii. Proto je velice důležité průběžné sledování růstových parametrů nejen vzhledem k normativním hodnotám, ale také ve vztahu ke genetickému růstovému pásmu.

Skóre směrodatné odchylky (SD-skóre, z-skóre) udává, o kolik směrodatných odchylek se daný jedinec ve své tělesné výšce liší od populační normy.

Výpočet SD-skóre: $SDS = x_i - \bar{x} / SDx$,

tj. od hodnoty znaku odečteme jeho normativní hodnotu a vydělíme směrodatnou odchylkou normativu.

Vztah percentilů a hodnot SD-skóre ukazuje následující obrázek.



Obrázek 15.2 Vztah percentilů a hodnoty SD-skóre

Pro hodnocení tělesných parametrů pak platí rozmezí průměrných hodnot v pásmu $\pm 0,75$ SDS, do $\pm 1,5$ SDS hodnoty nadprůměrné, resp. podprůměrné, nad $+ 1,5$ vysoce nadprůměrné, pod $- 1,5$ vysoce podprůměrné. Za patologické považujeme hodnoty lišící se od průměru o ± 2 SDS a více, které odpovídají odchylce se statistickou významností na 5 % hladině (odpovídá hraničním pásmům 2., resp. 98. percentilu).

15.1.2 Genetický růstový potenciál

Vzhledem k významnému podílu genetické dispozice na růstu dítěte je nutné při stanovení růstové diagnózy posouzení **genetického růstového potenciálu**. Při jeho stanovení vycházíme z výšek obou rodičů, které v ideálním případě získáme přímým změřením při jejich návštěvě v ordinaci. Údaje zprostředkované, které obdržíme v rámci rodinné anamnézy, nejsou většinou zcela přesné, neboť hlavně rodiče menší postavy mají tendenci svoji tělesnou

výšku nadhodnocovat. Genetický růstový potenciál určíme tak, že na pravý okraj percentilového růstového grafu dítěte, tedy pro výšku odpovídající 18. roku, vyneseme hodnoty výšek rodičů se zohledněním intersexuální difference výšky v populaci, která vyjadřuje pohlavní expresivitu genetické komponenty růstu (bod O = otec, bod M = matka). To znamená, jedná-li se o chlapce, zaznameníme výšku otce a k hodnotě výšky matky přičteme 13 cm, u dívky vynášíme přímo výšku matky a výšku otce zmenšenou o 13 cm. Tímto jednoduchým způsobem vymežíme tzv. **genetické růstové pásmo**, ve kterém by se hodnoty výšky dítěte měly nacházet po celé růstové období. Povolena odchylka od tohoto pásma je pouze 0,3 SD za 1 rok a 0,9 SD v celém období růstu (Karlberg et al., 1987). Dítě zaujímá pozici na počátku vymezeného růstového řečiště od druhého roku po narození, kdy se již v přímé regulaci růstu uplatňuje hormonální osa růstový hormon. Genetické růstové pásmo je tím širší, čím rozdílnější jsou výšky obou rodičů. U rodičů s výškami blízkými hodnotě intersexuálního rozdílu je růstové řečiště velmi úzké a je třeba k jeho vymezení přidat okolní percentilová pásma (diference $\pm 8,5$ cm). Střední poloha genetického růstového pásma s rozmezím $\pm 8,5$ cm představuje interval očekávané finální výšky dítěte (target height), kterého dosahuje okolo 95 % dětí.

$$\text{Cílová výška chlapců} = (\text{výška otce} + (\text{výška matky} + 13)) / 2 \pm 10 \text{ cm}$$

$$\text{Cílová výška dívek} = (\text{výška matky} + (\text{výška otce} - 13)) / 2 \pm 10 \text{ cm}$$

15.1.3 Růstová rychlost

Důležitým ukazatelem správného růstu je sledování růstové dynamiky, kterou můžeme posoudit na základě výpočtu **růstové rychlosti**. Nejčastěji se udává **průměrná růstová rychlost** za jeden rok. Průměrnou růstovou rychlost stanovíme tak, že rozdíl tělesných výšek aktuálního a předchozího vyšetření dělíme počtem měsíců, které mezi nimi uplynuly, a násobíme dvanácti. Získáme hodnotu růstové rychlosti v centimetrech za rok. Její hodnota je tím přesnější, čím více se interval následných vyšetření blíží jednomu roku. Při výpočtu průměrné roční růstové rychlosti z období kratšího i výrazněji delšího (odchylka větší než 3 měsíce) je výsledná hodnota podstatně méně validní. V klinické auxologii je někdy doporučováno posouzení růstové rychlosti v intervalu podstatně kratším (3 – 6 měsíců), které

umožní odlišení krátkodobých fyziologických výkyvů růstu (sezónní změny, nemocnost dítěte apod.)

Hodnocení růstové rychlosti provádíme, stejně jako u tělesné výšky, pomocí percentilových grafů populační normy, případně výpočtem SD-skóre. Normativy pro hodnocení růstové rychlosti lze získat pouze z dat longitudinálních růstových studií, což je podstatně náročnější než sběr referenčních údajů např. tělesné výšky, kde vycházíme z průřezového (transverzálního) sledování.

Hodnocení růstové rychlosti má v klinické praxi prioritní význam, neboť rychlost růstu velice citlivě odráží celkový zdravotní stav dítěte a ihned reaguje poklesem (lag-down růst) na jakýkoliv závažnější patologický stav. Kritickými hodnotami, které vždy signalizují růstovou poruchu, je růstová rychlost pod 3. percentilem a nad 97. percentilem. Rovněž hodnoty pod 10. a nad 90. percentilem si již zaslouhují zvýšenou pozornost, v dlouhodobějším sledování i růstová rychlost pod 25. a nad 75. percentilem. U těchto dětí by mělo být vždy doporučeno podrobnější vyšetření z důvodu suspektní růstové poruchy.

15.2 Ukazatelé stavu výživy

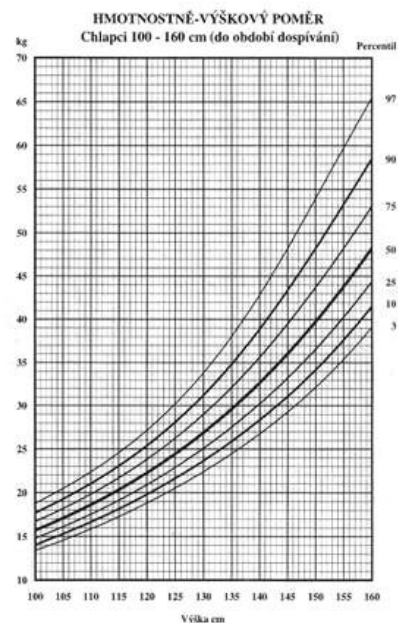
Následující tělesné parametry vypovídají o stavu výživy. Pro zhodnocení stavu výživy se používají jak přímo naměřené hodnoty jako je např. tělesná hmotnost, obvod břicha, tloušťka kožní řasy apod., tak indexy, jako je např. body mass index (BMI).

15.2.1 Tělesná hmotnost

Nezbytnou součástí auxologického vyšetření je také posouzení hmotnostních parametrů a zhodnocení nutričního stavu dítěte. **Tělesnou hmotnost** zjišťujeme u dětí zásadně na digitální váze s přesností na 0,5 kg. Údaj tělesné hmotnosti má však sám o sobě poměrně malou informační hodnotu, neboť u dětí růstově nadprůměrných bývá hmotnost proporcionálně zvýšená, u dětí malých většinou snižena k tělesné výšce. Proto je lépe využít některou z indexových hodnot vztahu tělesné hmotnosti a tělesné výšky.

15.2.2 Hmotnostně výškový poměr

V praxi je často používán tzv. **hmotnostně-výškový poměr**. Tento index hodnotí tělesnou stavbu dítěte na základě dosažené hmotnosti vzhledem k aktuální tělesné výšce, nikoliv k věku. Hlavně u dětí mladších věkových kategorií je považován za přesnější metodu posouzení tělesné stavby než např. nejrozšířenější body mass index.

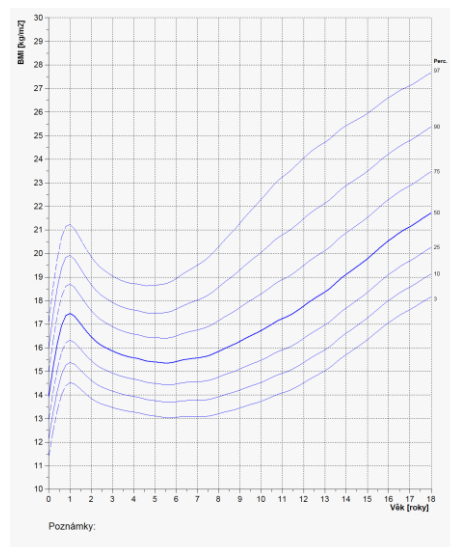


Obrázek 15.3: Hmotnostně výškový poměr

15.2.3 Body mass index

Body mass index (BMI) vyjadřuje plošnou hustotu, kterou zaujímá lidské tělo o straně rovné tělesné výšce: $BMI = \text{hmotnost (kg)} / \text{výška}^2 \text{ (m)} [\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}]$. BMI je celosvětově nejpoužívanějším kritériem posouzení nutričního stavu jedince. Zatímco u dospělých můžeme vymezit přesné intervaly pro nízkou hmotnost, normostenii, nadváhu a obezitu pouze podle pohlaví bez ohledu na věk, u dětí nelze věkový faktor opomenout. Hodnoty BMI se v průběhu dětství mění, proto jsou k posouzení hmotnostního stavu nutné věkově specifické normy tohoto indexu. BMI je pro posouzení hmotnostních parametrů dítěte doporučeno používat až od věku 6 let, kdy dochází po tzv. adiposity reboundu již ke stabilizaci vývoje jeho hodnot.

Pro českou populaci jsou k dispozici normativy BMI i hmotnostně-výškového poměru, vypracované na základě dat 5. CAV dětí a mládeže (Vignerová et al., 2006) a to i v podobě percentilových grafů. Pásmo normální hmotnosti leží v intervalu 25. – 75. percentilu, jedinci se zvýšenou hmotností se pohybují v rozmezí 75. - 90. percentilu. 90. percentil vymezuje dolní okraj nadváhy, nad 97. percentilem se již jedná jednoznačně o obezitu. Indexové hodnoty ležící pod 25. percentilem ukazují na sníženou hmotnost, pod 3. percentilem na výraznou astenii - u takto nízké hmotnosti je vždy nutné podrobné vyšetření, neboť se může jednat o chronická onemocnění GIT nebo o poruchy příjmu potravy.



Obrázek 15.4: Percentilový graf hodnot BMI

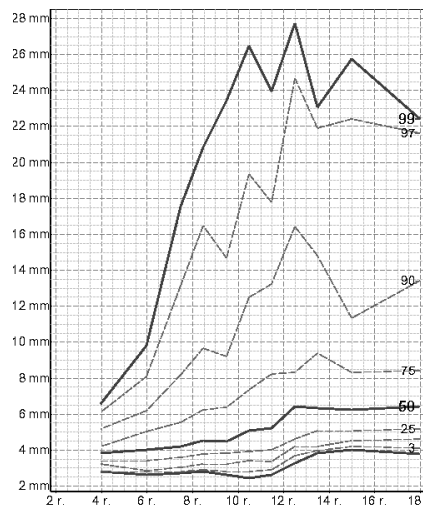
15.2.4 Kožní řasy

Významné pro hodnocení stavu výživy je stanovení množství tělesného tuku. Asi polovina celkového tuku v těle člověka (tukové tkáně) je uložena pod kůži. Na definovaných místech je možné pomocí kaliperu (tzv. kalibrování) změřit tloušťku kožní řasy. Pro určité kožní řasy jsou k dispozici percentilové grafy nebo jsou naměřené hodnoty využívány metodami odhadu tělesného složení (Matiegkova metoda, metoda Pařízkové). Pomocí těchto metod je pak možné vypočítat celkové procento podkožního tuku v těle.

Podle mezinárodní konvence se kožní řasy měří na levé straně těla.

Suprailiální kožní řasa

Suprailiální kožní řasa se měří těsně nad crista iliaca anterior. Je vhodným ukazatelem množství podkožního tuku na břicho (Krásničanová, Lesný, 2000)



Obrázek 15.5 Tloušťka suprailiální kožní řasy, chlapci, 3 - 18 r.

Tricipitální kožní řasa

Tricipitální kožní řasa je řasa nad trojhlavým svalem.

Vysoce koreluje s celkovým množstvím celkového tělesného tuku, a proto je v praxi nejčastěji užívanou kožní řasou a je optimálním ukazatelem končetinového tuku (Krásničanová, Lesný, 2000).

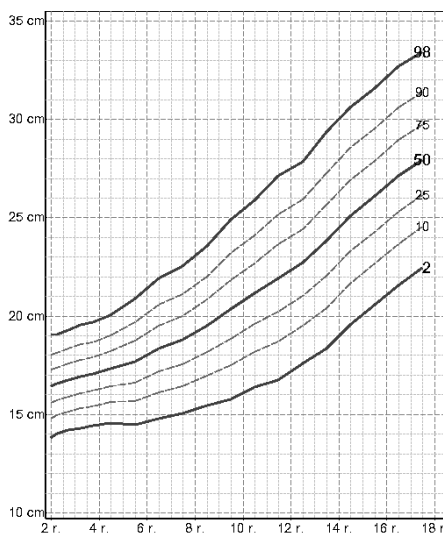
Subskapulární kožní řasa

Subskapulární kožní řasa se měří pod dolním úhlem levé lopatky. Spolu s tricipitální kožní řasou je v praxi nejčastěji měřenou kožní řasou, je nejužívanějším ukazatelem množství tuku na trupu (Krásničanová, Lesný, 2000).

15.2.5 Obvodové rozměry

Obvod paže

Obvod paže je v současnosti ve světě nejužívanějším antropometrickým ukazatelem stavu výživy jedince (Krásničanová, Lesný, 2000). Současně s měřením kožní řasy nad tricipsem (tricipitální kožní řasa), tedy tloušťky podkožního tuku nad tricipsem je velmi dobrým parametrem při hodnocení stavu výživy a tělesného složení jedince. Hodnotu obvodu paže ovlivňuje průměr pažní kosti a rozvoj měkkých tkání – dvouhlavého a trojhlavého svalu a podkožního tuku.



Obrázek 15.6 Střední obvod paže, chlapci, 2 - 18 r., CAV 1991

Obvod břicha

Obvod břicha má úzký vztah k tloušťce podkožního tuku na trupu. Současně s měřením suprailiackální kožní řasy je vhodným ukazatelem stavu výživy.

Z metod hodnotících složení těla využívající tloušťky kožních řas je možné využít metodu podle Pařízkové s měřením 10 kožních řas. Dále je využívána metoda Matieškova, která vypočítává hmotnost (kg) a procento tuku, svalů, kostí a zbytku podle změřené tělesné výšky, hmotnosti, kožních řas, obvodů a šířek kostí.

Metoda odhadu anatomického složení - Matieškova metoda:

1) Hmotnost kostry: $O = o_2 \cdot V \cdot k_1$

$$o = (o_1 + o_2 + o_3 + o_4) / 4$$

V = tělesná výška

$$k_1 = 1,2$$

o_1 - šířka epikondylu humeru, o_2 - šířka zápěstí, o_3 - šířka dolní epifyzy lemuru o_4 - šířka kotníku

2) Hmotnost kůže a podkoží: $D = d \cdot S \cdot k_2$

$$d = (d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6) / 12$$

$$S = 71,84 \cdot H^{0,425} \cdot V^{0,725}$$

$$k_2 = 0,13$$

d_1 - kožní řasa na m.biceps brachii; d_2 - kožní řasa na volární straně předloktí v místě největšího obvodu; d_3 - kožní řasa na m. quadriceps v polovině délky; d_4 - kožní řasa na zadní ploše lýtka v místě největšího obvodu; d_5 - kožní řasa na hrudníku ve výši 10.žebra (dle Pařízkové); d_6 - kožní řasa na břicho (břicho dle Pařízkové)

3) Hmotnost svalstva: $M = r_2 \cdot V \cdot k_3$

$$r = (r_1 + r_2 + r_3 + r_4) / 4$$

V = tělesná výška

$$k_3 = 6,5$$

$r_1 = (\text{obvod paže} / \pi) - (\text{řasa triceps} / 2) - (\text{řasa biceps} / 2)$; $r_2 = (\text{obvod předloktí} / \pi) - \text{řasa předloktí}$; $r_3 = (\text{střední obvod stehna} / \pi) - \text{řasa quadriceps}$; $r_4 = (\text{maximální obvod lýtka} / \pi) - \text{řasa lýtko}$

4) Hmotnost zbytku: $R = H - (O + D + M)$

H = tělesná hmotnost

O = hmotnost kostry

D = hmotnost kůže a podkoží

M = hmotnost svalstva

15.3 Použité metody

15.3.1 Program ANTROPO

Pro automatické zpracování antropometrických dat byl použit program Antropo. Umožňuje komplexní vyhodnocení tělesné stavby jak jedince, tak k porovnání celého souboru jedinců. Program Antropo byl vytvořen na základě reprezentativních referenčních standard širokého spektra tělesných parametrů jedinců české populace ve věku do 70 let. Reprezentativní referenční standardy umožňují kvalitně monitorovat tělesný rozvoj a jeho změny a dále posuzovat a hodnotit působení sekulárního trendu. Jsou hlavním přínosem dlouhodobého sledování vývoje české populace, které organizoval Doc. Bláha a kol. (např. Celostátní antropologické výzkumy realizované v souvislosti s konáním Československé spartakiády, Celostátní antropologické výzkumy dětí a mládeže, na posledním celostátním antropologickém výzkumu 2001 se podíleli Ing. Jana Vignerová, CSc., Doc. RNDr. Pavel Bláha, CSc. a kolektiv).

V současné době je funkční verze 7. Tento program komplexně postihuje vyhodnocení tělesné stavby probanda i skupiny probandů. Program přepočítává tělesné rozměry na SD skóre, porovnává je s normami, vypočítává tělesné složení.

15.3.2 Hodnocení znaků jedince vůči normě

Pro všechny rozměry bylo pomocí uvedeného programu počítáno Z-skóre neboli SD-skóre (SDS), které je, zjednodušeně řečeno, vyjádřením odchylky naměřeného údaje od hodnoty odpovídající průměrné hodnotě znaku, tedy hodnotě 50. percentilu v jednotkách směrodatné odchylky.

$$\text{SD skóre} = (x - X) / SD$$

x = parametr vyšetřené dítěte

X = tabelovaná průměrná hodnota daného parametru pro daný věk a pohlaví

SD = směrodatná odchylka tabelovaného průměru daného parametru pro daný věk a pohlaví

Výpočtem SD-skóre se zodpovídá otázka, o kolik směrodatných odchylek je hodnocený parametr větší či menší než jeho tabelovaná průměrná hodnota. Z definice SD-skóre vyplývá, že např. u dítěte se zcela průměrnou hodnotou tělesné výšky, má SDS jeho výšky hodnotu nula. Dítě, jehož SDS výšky dosahuje $+ 2,0$ je výškou na horní hranici širší normy (přesně na 98. percentilu). Dítě s SDS výšky rovno $- 2,0$ je na dolní hranici širší normy, na 2. percentilu. SD-skóre dovoluje eliminovat faktor pohlaví i věkovou heterogenitu souborů, jde tedy o tzv. normalizování dat (Krásničanová, Lesný, 2000).

15.3.3 Dotazník Conersové pro rodiče

Z hlediska psychologických veličin byl sledován celkový skór klinického dotazníku Conersové pro rodiče 3 (dále jen „CPQ-3“). Ten představuje soubor 60 otázek a konstatování, tvořících celkem 6 okruhů problémového chování dítěte. Originální verze byla publikována doktorkou Connersovou v roce 1985.

Dotazník je standardně používán v psychologické i psychiatrické praxi i v oblasti výzkumu. Dotazník sám o sobě neurčuje sledovanou diagnózu, ale pouze kvantifikuje míru problémového chování dítěte. Umožňuje vyhodnotit 6 základních škál. Po předběžném statistickém šetření a konzultaci s odborníkem z oboru psychiatrie, byl do statistického zpracování použit pouze celkový skór dotazníku.

Dotazník vzhledem k jeho vysoké validitě i reliabilitě je nejčastěji používaným nástrojem v oblasti psychologického, psychiatrického a farmakologického výzkumu ADHD.

15.4 Sledované znaky

15.4.1 Základní sledované proměnné

Sledované proměnné lze v rámci studie 1 rozdělit na dvě základní skupiny.

- 1) antropometrické
- 2) psychologicko/psychiatrické

Vzhledem k charakteru a zaměření práce tvoří antropometrické proměnné a jejich analýza základnu empirické části. Psychologické a psychiatrické proměnné slouží především jako sekundární klasifikátory.

15.4.1.1 Antropometrické proměnné

K vyhodnocení výsledků byl použit program ANTROPO. Ten umožňuje jak hodnocení jednotlivce, tak hodnocení skupiny. Umožňuje porovnání každého znaku s normami, hodnocení proporcionality, hodnocení délky tělesných segmentů, hodnocení podílu tukové, svalové a kosterní složky.

Pro hodnocení byly použity následující antropometrické rozměry a charakteristiky:

- tělesná hmotnost
- tělesná výška
- 9 výškových rozměrů:
 - suprasternale - zem
 - akromiale - zem
 - radiale - zem
 - daktylion - zem
 - iliocristale - zem
 - iliospinale - zem
 - symphision - zem
 - tibiale - zem
 - sphyrion – zem
- 11 šířkových rozměrů:
 - šířka biakromiální

- transversální průměr hrudníku
 - sagitální průměr hrudníku
 - šířka bikristální
 - šířka bispinální
 - šířka dolní epifýzy humeru
 - šířka zápěstí
 - šířka ruky
 - šířka dolní epifýzy femuru
 - šířka kotníku
 - šířka nohy
- délka nohy
- 13 obvodových rozměrů:
- obvod hlavy
 - obvod hrudníku přes mesosternale
 - obvod hrudníku přes xiphosternale
 - obvod břicha
 - obvod pasu
 - obvod gluteální
 - obvod paže relaxované
 - obvod paže kontrahované
 - obvod předloktí maximální
 - obvod zápěstí
 - obvod stehna gluteální
 - obvod stehna střední
 - obvod lýtky maximální
 - obvod lýtky minimální
- 14 kožních řas:
- na tváři
 - na podbradku
 - na hrudníku I
 - na hrudníku II
 - supriliakální
 - na bříše
 - na stehně
 - nad patellou
 - na lýtku I
 - na lýtku II
 - subskapulární
 - nad bicipsem
 - nad tricipsem

- na volární straně předloktí

Navíc byly měřeny některé hlavové rozměry:

- největší délka mozkovny
- největší šířka mozkovny

K jejich měření byly použity přístroje: antropometr, pelvimetr, kefalometr, posuvné měřidlo, pásová míra, kaliper typu Best, digitální váha.

15.4.1.2 Psychologické a psychiatrické proměnné

Z hlediska psychologických veličin, jak bylo již uvedeno, byl sledován celkový skór klinického dotazníku Conersové pro rodiče („CPQ - 3“) (Conners, 2008). Do skupiny ADHD byly zahrnuty pouze děti, které z psychiatrického hlediska i výsledků v CPQ- 3 dosahovaly kritérií pro ADHD poruchu.

Z psychiatrického hlediska byla sledována validita diagnózy ADHD a přítomnost/nepřítomnost psychiatrické medikace v posledních šesti měsících. U všech sledovaných dětí byla realizována monoterapie Ritalinem (metylfenidát), a proto možný vliv odlišné medikace na studované veličiny nebyl sledován. Ritalin byl užíván v dávce 5 - 10 mg ($x=5,86$; $SD=1,92$) denně po dobu 6 - 19 měsíců ($x=11,38$; $SD=3,91$). U dětí byly vyloučeny další závažné psychiatrické, neurologické, endokrinní nebo jiné poruchy, které by mohly mít vliv na sledované parametry růstu. Sledovány a vyloučeny byly také další faktory, které by mohly růst ovlivnit, zvláště podvýživa a sociální zanedbanost.

15.5 Výběr souboru a organizace sběru dat

Adekvátní výběr vzorku je nutnou podmínkou pro to, aby bylo možné usuzovat z lokálního výběrového výzkumu na všeobecně platné skutečnosti. Reprezentativní vzorek odráží základní charakteristiky dané populace. Reprezentativita vzorku závisí na velikosti, homogenitě, míře podrobných informací, které o něm máme a které se přibližují základnímu souboru, a samozřejmě na pravděpodobnosti šance kteréhokoliv prvku ze základního souboru, že se dostane právě do sledovaného výběru.

15.5.1 Soubor

Základní zkoumanou skupinou byly děti s klinickou diagnózou ADHD podle DSM IV ve věku 6 – 10 let. Na základě významně vyššího výskytu ADHD u chlapců, přítomnosti pouze dvou děvčat v souboru a konzultace s odborníky ze všech předmětných oborů (tedy antropologie, psychologie, psychiatrie) sestával soubor pouze z chlapců. Děvčata byla vyřazena.

Inkluzivní kritéria do **skupiny ADHD nemedikovaní** byla stanovena takto:

- věk 6 – 10 let,
- mužské pohlaví,
- neužívání medikace,
- nepřítomnost jiného psychiatrického nebo neurologického onemocnění v anamnéze,
- nepřítomnost závažného zdravotního stavu v anamnéze,
- dobrý aktuální zdravotní a psychický stav,
- ochota spolupráce a informovaný souhlas ze strany rodičů a dítěte.

Inkluzivní kritéria do **skupiny ADHD medikovaní** byla stanovena takto:

- věk 6 – 10 let,
- mužské pohlaví,

- užívání medikace - metylfenidát, minimálně po dobu šesti měsíců v minimální dávce 5 – 10 mg.
- nepřítomnost jiného psychiatrického nebo neurologického onemocnění v anamnéze,
- nepřítomnost závažného zdravotního stavu v anamnéze,
- dobrý aktuální zdravotní a psychický stav,
- ochota spolupráce a informovaný souhlas ze strany rodičů a dítěte.

Inkluzivní kritéria do **kontrolní skupiny** byla stanovena takto:

- věk 6 – 10 let,
- mužské pohlaví,
- nepřítomnost psychiatrického nebo neurologického onemocnění v anamnéze,
- nepřítomnost závažného zdravotního stavu v anamnéze,
- dobrý aktuální zdravotní a psychický stav,
- ochota spolupráce a informovaný souhlas ze strany rodičů a dítěte.

Sběr dat se uskutečnil v rámci výzkumu Psychiatrické kliniky, za přispění občanského sdružení Hyperaktivita a ve spolupráci s některými základními školami.

Na první pohled se jedná o poměrně široce definovanou skupinu. Jde však o zcela záměrný krok. Vyšší heterogenita souboru umožní sledovat i možné vývojové souvislosti. Důraz na homogenitu souboru byl kladen především nepřítomnosti jiných zdravotních, psychických nebo vývojových komorbidit.

Samotný výběr vzorku probíhal kombinací metod kvótového a lavinového výběru.

Počet osob potřebných pro sestavení zkoumaného vzorku byl stanoven na základě power analýzy a metod výpočtu velikosti vzorku (Kerlinger, Lee, 2000). Výpočty a další informace jsou uvedeny dále.

Výše popsané charakteristiky a metody sestavení sledovaného vzorku mají značná omezení a některé nedostatky. A to zvláště vzhledem k tomu, že nosnou metodou sběru dat byl lavinový výběr. Ten byl ovšem korigován na základě předem stanovených kvót, které se do značné míry podařilo naplnit, a statistických požadavků power analýzy, které byly splněny

zcela (viz dále). I metoda lavinového výběru může mít určité výhody, a to zvláště vzhledem k postižení charakteristické vnitřní struktury sledované populace.

Specifické otázky reprezentativity souboru budou vzaty v úvahu při statistických analýzách a dále diskutovány v souvislosti s interpretací výsledků.

15.5.2 Specifické obtíže při sběru dat

Některé charakteristické znaky ADHD, jako je nepozornost, nadměrná aktivita, neposednost se projevovaly i během měření.

Na začátku měření bylo nutné děti motivovat a vzbudit v nich zájem a chuť spolupracovat. V mnohých případech bylo obtížné děti přimět ke klidu a soustředěnosti. Proto celá práce vyžadovala neustálou konverzaci s dítětem a průběžné informování o tom, co se právě měří a proč.

Některé děti se snažily co nejvíce spolupracovat, v některých případech byla spolupráce nicméně natolik velká (děti např. až příliš vytahovaly ruce, aby byly co nejdelší, zatahovaly břicho, aby byly co nejštíhlejší, apod.), že byla během měření nezbytná neustálá kontrola správného postojů. Měření trvalo přibližně 10 minut a děti, které nevydržely stát celou dobu klidně na místě, bylo třeba je stále motivovat ke klidnému postoji a spolupráci.

15.5.3 Určení rozsahu výběru a power analýza

V této části bude věnována pozornost určení rozsahu výběru a power analýze. Hlavním cílem tedy je stanovit:

- a) jak velký je potřebný vzorek pro spolehlivé a reliabilní statistické rozhodování,
- b) s jakou pravděpodobností budou statistické testy schopny detekovat efektivitu u daného vzorku a v dané situaci.

Power analýza a odhad velikosti vzorku jsou důležitými aspekty výzkumného designu (Meloun, Militký, 2004), protože bez nich může být sestavený vzorek příliš velký nebo naopak malý. Jestliže by byl rozsah vzorku příliš malý, výsledky by nebyly dostatečně reliabilní a byly by tak náchylné k náhodným chybám. Přílišná velikost vzorku by pak znamenala především plýtvání časem a energií s dosažením často velice nízkého efektu.

	Value
Number of Groups	3,00
RMSSE	0,25
Noncentrality Parameter (Delta)	1,25
Type I Error Rate (Alpha)	0,05
Power Goal	0,90
Actual Power for Required N	0,90
Required Sample Size (N)	103,00

Tabulka 9 Výpočet velikosti potřebného minimálního vzorku

	Value
Number of Groups	3,00
Group Sample Size (N)	109,00
RMSSE	0,25
Noncentrality Parameter (Delta)	13,63
Type I Error Rate (Alpha)	0,05
Effect Df	2,00
Error Df	324,00
Critical Value of F	3,02
Power	0,92

Tabulka 10: Power analýza pro dosažený rozsah vzorku

Tabulka 9 podává výsledky určení výběru rozsahu. Výpočet byl proveden pro účely ANOVA testu, který bude v následujícím textu základní použitou statistickou metodou, a na základě které budou tvořeny hlavní interpretace.

Základní parametry použité pro výpočet rozsahu výběru byly stanoveny tak, aby výsledky podaly přiměřeně reliabilní informaci pro další uvažování. Samozřejmě by mohly být nastaveny tak, aby podaly výsledky ještě spolehlivější (např. vyšší alfa nebo power). To však v souladu s odbornou literaturou nepovažujeme vzhledem k orientačnímu typu výzkumu za nutné (Kerlinger, Lee, 2000).

Jak je zřejmé z tabulky 9, pro dosažení daných parametrů je základním požadavkem soubor o velikosti $n=103$. Vzhledem k tomu, že tento rozsah postačuje pro dosažení

minimálních charakteristik reliabilních výsledků, byl výběrový soubor sestaven z vyššího počtu probandů ($n=218$). Tabulka 10 uvádí power analýzu (opět pro ANOVA) pro tento počet. Jak je zřejmé z uvedených hodnot, soubor použitý v předkládané studii o větším rozsahu zajišťuje již vyšší reliabilitu získaných výsledků.

15.6 Ověření charakteristiky distribuce dat

Pro zvolení odpovídající statistické analýzy je potřeba zjistit charakter rozložení zkoumaných dat. Tento úkol představuje ze statistického hlediska značně komplikovanou úlohu, a proto se v rámci předkládané práce omezuje na zjištění, zda zkoumaná data mají normální (Gausovo) rozložení a umožňují tak použití parametrických metod statistické analýzy, nebo se od tohoto rozložení liší a bude třeba použít metod neparametrických. Pro reliabilní ověření rozložení („normality“) byly použity tři různé testy: Kolmogorow-Smirnow test, Lilliefors test, Saphiro-Wilks W test (Hendl, 2004; Meloun, Militký, 2004). Distribuce u sledovaných proměnných se v širší normě přibližuje rozložení normálnímu. Z tohoto důvodu budou dále použity metody parametrické statistiky.

15.7 Zpracování dat

Prvním krokem zpracování dat bylo vyhodnocení a ověření správnosti antropologického měření pomocí antropometrických programů, dále pak přepsání sledovaných znaků do elektronické podoby v programu MS EXCEL 2000, který byl použit v kombinaci s MS ACCESS 2000 také pro sestavení základní datové matice.

Další statistické zpracování bylo provedeno s využitím programu STATISTICA 6 (t-testy, korelační analýzy, neparametrické testy).

16 Výsledky

V této kapitole bude podán přehled základního zpracování získaných dat.

Je zde analýza hodnot SD skóre sledovaných antropometrických znaků prostřednictvím programu ANTROPO. Znaky u sledovaných skupin jsou porovnány parametrickými metodami. Je provedena analýza rozdílu mezi skupinou ADHD medikovaných a nemedikovaných a kontrolním souborem.

16.1 Popisné charakteristiky souboru

Celý sledovaný soubor v antropometrické studii byl 218 jedinců. Celkový počet dětí ve skupině ADHD byl 109, z toho 43 nemedikovaných dětí, 66 medikovaných. V kontrolní skupině bylo rovněž celkem 109 dětí.

Následující tabulky uvádějí základní popisné charakteristiky sledovaného souboru.

Skupina	Počet
ADHD	109
Z toho	
<i>ADHD nemedikovaní</i>	43
<i>ADHD medikovaní</i>	66
KONTROLNÍ	109

Tabulka 11: Počty probandů ve skupinách

Dle kritérií výběru probandů do skupin byly zahrnuty děti ve věku 6-10 let. Průměrný věk v celém souboru byl 8 a půl roku.

Parametr	průměr	sm. odch.	min	max
Věk	8,61	1,39	6,17	10,99
BMI	0,03	1,06	-2,40	2,58
telesna hmotnost	0,10	1,01	-1,90	3,14
telesna vyska	0,09	0,99	-2,61	2,20
delka HK	0,23	1,25	-2,82	2,99
delka DK	0,27	1,11	-2,65	3,22
sirka ramen	0,53	1,12	-1,85	3,30
sirka panve	0,49	1,24	-2,88	3,11
sirka hrudniku	0,39	1,24	-2,98	2,80
obvod bricha	0,60	1,18	-1,23	5,20
obvod glutealni	0,27	1,12	-2,20	3,33
obvod paze	0,02	1,08	-2,03	2,58
obvod stehna str	-0,13	1,23	-3,12	3,28
obvod lytka max	0,01	1,06	-2,06	2,92
epifyza humeru	0,10	1,18	-2,03	2,75
epifyza femuru	0,17	1,08	-3,42	2,77
delka chodidla	0,12	1,00	-2,15	2,87
podíl kostry	-0,06	1,15	-2,11	3,56
podíl svalu	-0,03	1,19	-2,44	3,25
podíl tuku	0,30	1,12	-1,49	6,76

Tabulka 12: Popisná statistika celého sledovaného souboru

V prvním kroku bylo zjištěno, zda se významně liší skupina medikovaných a nemedikovaných dětí s ADHD, aby dále s kontrolní skupinou byly porovnávány jako jedna nebo dvě skupiny.

Následující tabulka (Tabulka 14) podává přehled zjištěných změn mezi těmito dvěma skupinami. Jsou zde uvedeny pouze významné tělesné parametry a dále vybrané parametry související s ukazateli stavu výživy. Tabulka ukazuje rozdíly v tělesné hmotnosti, výšce, obvodu břicha, paže, stehna, lýtka a dále podílu tělesného tuku a svalstva. Tyto zjištěné rozdíly budou diskutovány dále.

	SKUPINA				P
	Medikovaní		Nemedikovaní		
	<i>průměr</i>	<i>Sm. Odch.</i>	<i>průměr</i>	<i>Sm. Odch.</i>	
BMI	0,00	1,03	0,01	1,40	0,96
telesna hmotnost	-0,63	0,72	0,85	1,05	0,00
telesna vyska	-0,44	0,95	0,06	1,04	0,01
delka HK	0,01	1,63	0,23	1,26	0,47
delka DK	-0,29	1,35	0,23	1,05	0,04
sirka ramen	0,79	1,35	0,70	1,11	0,73
sirka panve	0,32	1,37	0,73	1,70	0,18
sirka hrudniku	0,39	1,69	0,46	1,16	0,80
obvod bricha	0,28	1,13	0,85	1,40	0,02
obvod glutealni	0,11	1,19	0,37	1,42	0,30
obvod paze	-0,36	1,11	0,44	1,17	0,00
obvod stehna str	-1,04	1,29	-0,17	0,89	0,00
obvod lytka max	-0,41	1,05	0,27	1,22	0,00
epifyza humeru	0,51	1,32	0,67	1,39	0,53
epifyza femuru	0,08	1,36	0,47	1,10	0,11
delka chodidla	-0,06	1,15	0,27	1,01	0,13
podíl kostry	0,00	1,52	0,31	1,04	0,24
podíl svalů	-0,56	1,47	0,13	1,30	0,01
podíl tuku	0,07	0,77	0,55	0,77	0,00

Tabulka 13: Srovnání významných tělesných rozměrů u medikovaných a nemedikovaných dětí s ADHD

Následující tabulky prezentují výsledky ANOVA testu pro celý sledovaný soubor. Z výsledků je patrné, že mezi jednotlivými skupinami existují statisticky významné rozdíly v některých tělesných parametrech.

Multivariate Tests of Significance						
Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition						
	Test	Value	F	Effect - df	Error - df	p
Intercept	Wilks	0,01	402,49	26	192	0,00
"group1"	Wilks	0,09	16,50	52	384	0,00

Tabulka 14: ANOVA celého sledovaného souboru

Tabulka 19 podává souhrn významných rozdílů v tělesných parametrech mezi skupinami. Jsou zde vybrány tělesné rozměry významné a rozměry, které mohou mít dále k vybraným parametrům souvislost. Tabulka uvádí průměrné SD skóry vybraných antropometrických parametrů u sledovaných skupin.

ANOVA prokázala významné rozdíly mezi sledovanými skupinami v tělesné hmotnosti, tělesné výšce, obvodu břicha, obvodu paže, obvodu stehna, obvodu lýtka a podílu svalstva a podílu tělesného tuku (na hladině minimálně $p < 0,05$). Tučně zvýrazněné hodnoty jsou statisticky významné minimálně na hladině $p < 0,05$. Ve všech případech je ovšem dosažena významnost vyšší.

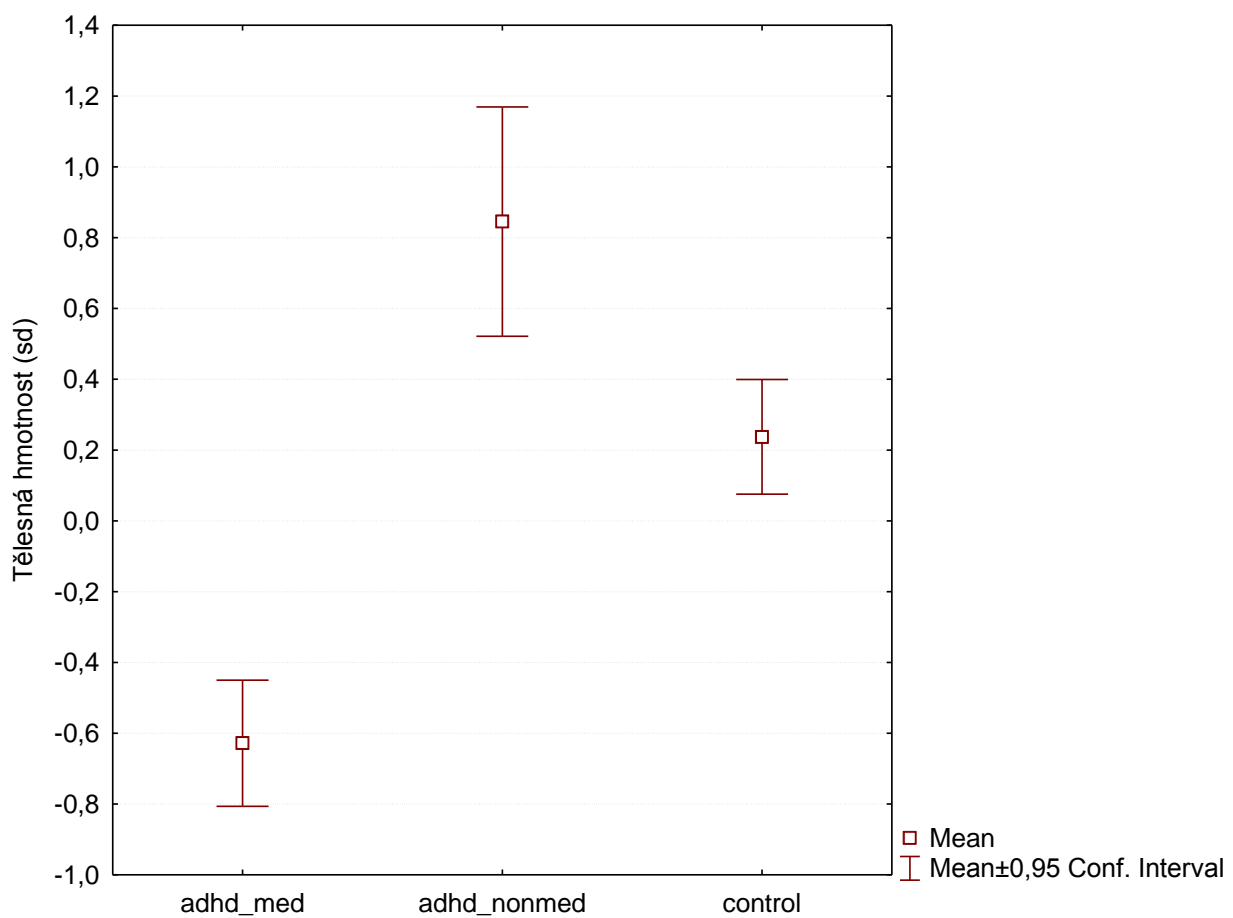
	SKUPINA						P
	Medikovaní		Nemedikovaní		Kontroly		
	průměr	Sm. Odch.	průměr	Sm. Odch.	průměr	Sm. Odch.	
BMI	-0,01	1,03	0,02	1,40	0,05	0,92	0,94
telesna hmotnost	-0,63	0,72	0,85	1,05	0,24	0,85	0,00
telesna vyska	-0,44	0,95	0,06	1,04	0,43	0,85	0,00
delka HK	0,01	1,63	0,23	1,26	0,37	0,95	0,19
delka DK	-0,29	1,35	0,23	1,05	0,62	0,79	0,00
sirka panve	0,32	1,37	0,73	1,70	0,50	0,88	0,25
sirka hrudniku	0,39	1,69	0,46	1,16	0,35	0,91	0,88
obvod bricha	0,28	1,13	0,85	1,40	0,71	1,08	0,02
obvod glutealni	0,11	1,19	0,37	1,42	0,33	0,92	0,37
obvod paze	-0,36	1,11	0,44	1,17	0,09	0,95	0,01
obvod stehna str	-1,04	1,29	-0,17	0,89	0,43	0,94	0,00
obvod lytka max	-0,41	1,05	0,27	1,22	0,16	0,91	0,01
podil kostry	0,01	1,52	0,31	1,04	-0,25	0,88	0,02
podil svalu	-0,56	1,47	0,13	1,30	0,23	0,79	0,01
podil tuku	0,07	0,77	0,55	0,77	0,34	1,38	0,08

Tabulka 15: Srovnání jednotlivých skupin

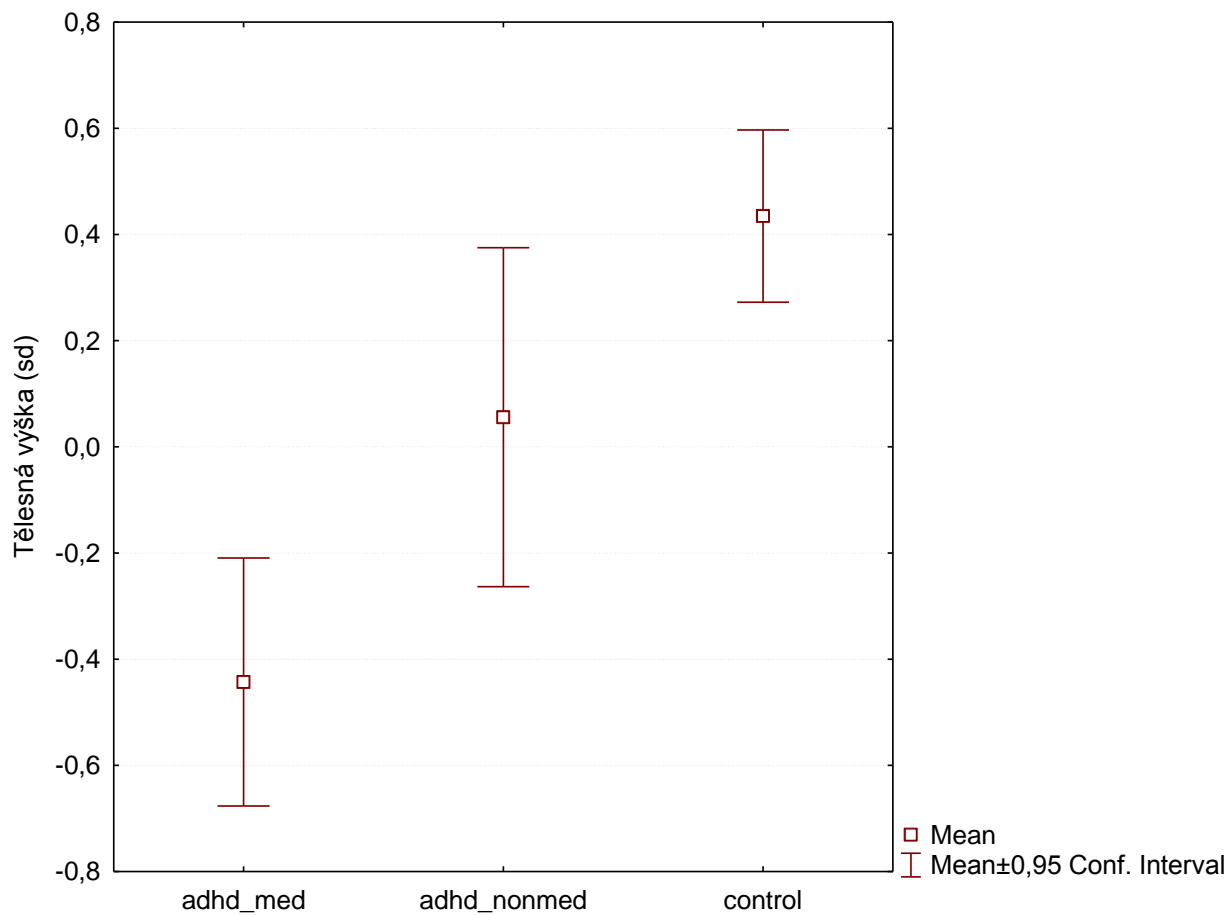
Statisticky významné rozdíly jsou ve všech skupinách v tělesné hmotnosti i tělesné výšce. Nejnižší tělesnou hmotnost mají medikované děti s ADHD. Nejvyšších hodnot dosahují nemedikované děti s ADHD. Velmi mírně nad hypotetickým průměrem (SD skóre = 0) se

pohybují průměrné hodnoty tělesné hmotnosti u kontrolních dětí. Rozdíl od hypotetického průměru lze vysvětlit jednak sekulárním trendem, kdy dochází k vyššímu tělesnému vzrůstu populace, tedy s tím související i hmotností, ale také k obecné tendenci ke zvyšující se tělesné hmotnosti v populaci.

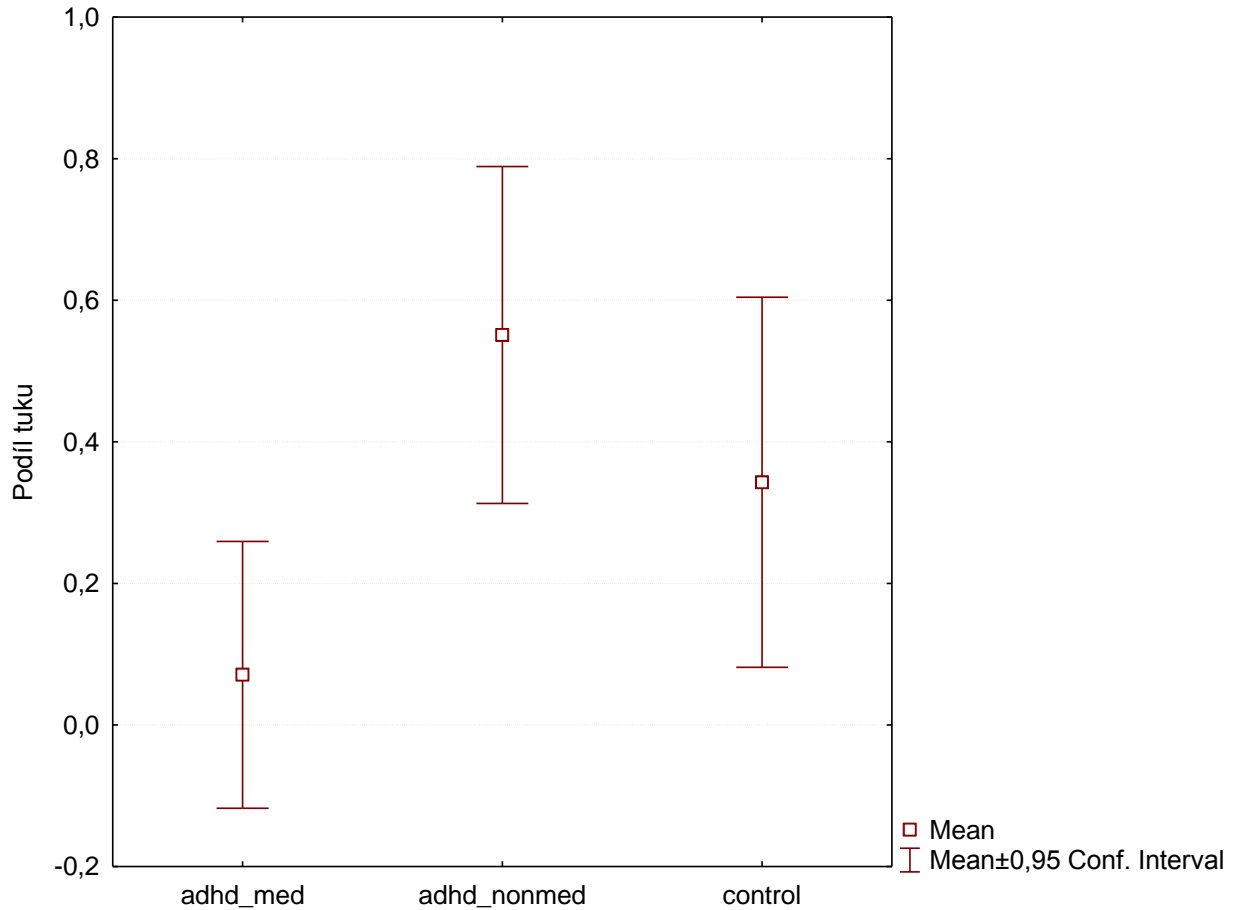
Nejnižších hodnot tělesné výšky dosahují medikované děti s ADHD, vyšších hodnot dětí s ADHD, kteří se pohybují okolo hypotetického průměru (hypotetický průměr SD skór = 0), nejvyšších hodnot dosahují děti kontrolní. Jejich hodnoty se pohybují mírně nad hypotetickým průměrem, nicméně tento fakt může odrážet sekulární trend.



Graf 1: Rozdíly v tělesné hmotnosti u sledovaných skupin
 adhd_med = medikované děti s ADHD, adhd_nonmed = nemedikované děti s ADHD, control = kontrolní
 soubor
 osa x – SD skór



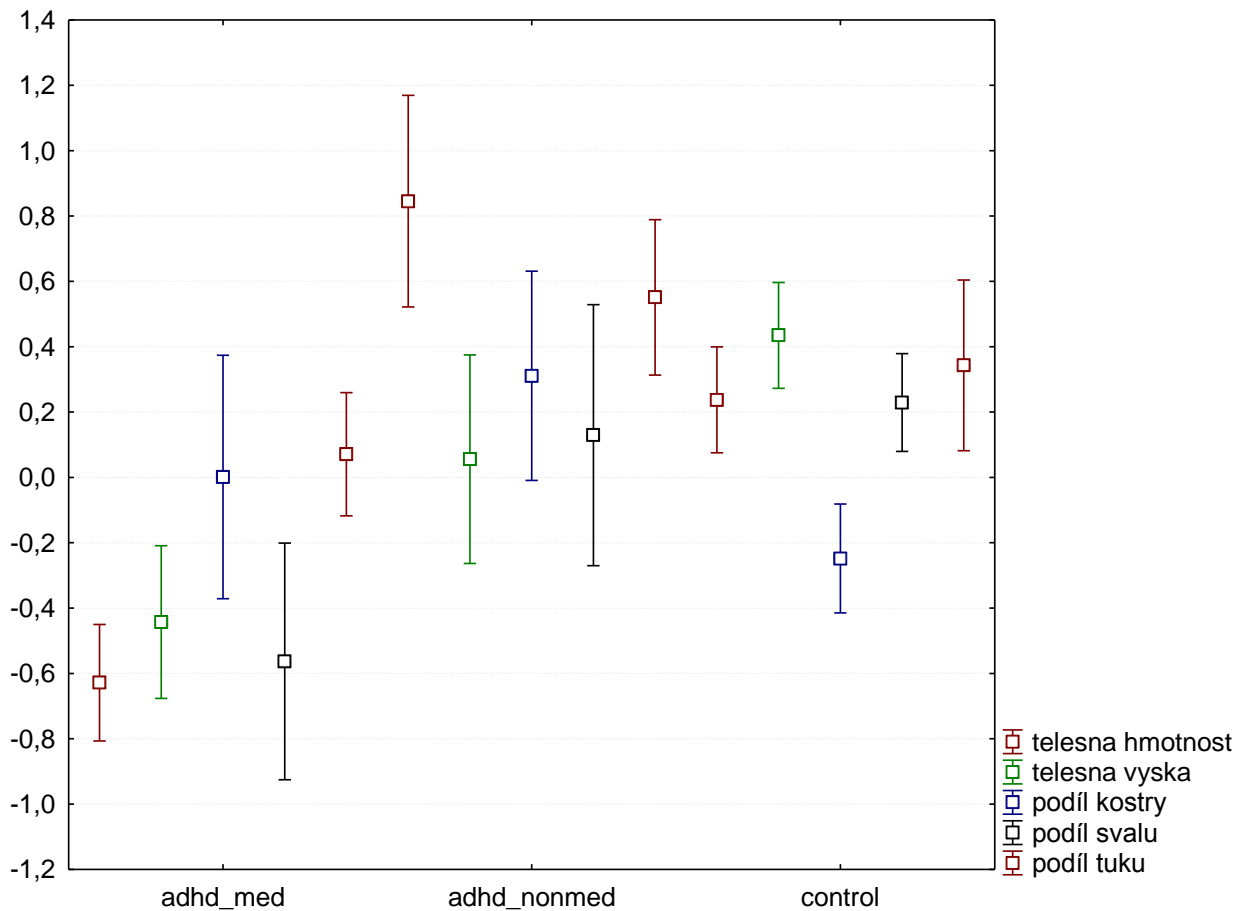
Graf 2: Rozdíly v tělesné výšce u sledovaných skupin
 adhd_med = medikované děti s ADHD, adhd_nonmed = nemedikované děti s ADHD, control = kontrolní
 soubor
 osa x – SD skór



Graf: Rozdíly v podílu tělesného tuku u sledovaných skupin
 adhd_med = medikované děti s ADHD, adhd_nonmed = nemedikované děti s ADHD, control = kontrolní soubor
 osa x – SD skór

Dle tabulek a grafů je zřejmé, že mezi sledovanými skupinami existují statisticky významné rozdíly rovněž v podílu tuku a podílu svalů. Rozdíly jsou v parametrech obvodu břicha, obvodu paže, obvodu stehna a lýtka – tyto obvodové rozměry souvisejí s rozložením tuku a svalové tkáně. Vyšší obvod břicha např. koresponduje s vyšším podílem tuku. Nejvyšší podíl tuku mají nemedikované děti s ADHD, nejnižší děti medikované.

Hodnoty BMI sice neprokazují statisticky významný rozdíl, nicméně pro účely srovnání nebyly ani směrodatné. Jedním důvodem je nízká vypovídající hodnota u dětí mladšího věku a druhým důvodem je fakt, že BMI neinformuje o tělesném složení, tedy podílu tělesného tuku.



Graf 1 Vybrané parametry: (staticky významné u všech skupin)

Výše uvedené grafy ilustrují uvedené rozdíly mezi medikovanou a nemedikovanou skupinou dětí s ADHD a skupinou kontrolní. Jak je patrné, existují jak rozdíly mezi dětmi s ADHD oproti dětem kontrolním, tak rozdíly mezi dětmi s ADHD užívajícími medikaci a dětmi nemedikovanými. Rozdíly mezi medikovanou a nemedikovanou skupinou dětí s ADHD jsou v tělesné hmotnosti, tělesné výšce, obvodu břicha, paže, stehna a lýtka a v podílu tělesného tuku a svalů. Medikované děti dosahují v průměru nižších hodnot tělesné výšky, tělesné hmotnosti, obvodových rozměrů a podílu tělesného tuku. Tyto výsledky jsou v souladu se zjištěními, že u medikovaných dětí může dojít během užívání farmak ke snížení tělesné hmotnosti v důsledku snížení chuti k jídlu nebo zmírnění impulzivního chování ve stravování a tím nižšímu kalorickému příjmu.

16.2 Souhrn

Statistická analýza odhalila některé možné statisticky významné rozdíly v tělesných rozměrech mezi sledovanými skupinami, a to především u těchto znaků:

- Tělesná výška
- Tělesná hmotnost
- Podíl tělesného tuku
- Obvodové rozměry

Děti s ADHD dosahují průměrně nižších hodnot tělesné výšky než skupina kontrolní, přičemž tělesná výška u medikovaných dětí s ADHD je nejnižší ze všech tří sledovaných skupin.

Významné rozdíly byly zjištěny zejména v ukazatelích stavu výživy, tedy tělesné hmotnosti, některých obvodových rozměrech – obvod břicha, obvod stehna, a podílu tělesného tuku. Statisticky významný rozdíl je v tělesné hmotnosti, kdy nemedikované děti s ADHD mají nejvyšší hodnoty tělesné hmotnosti a nejnižší medikované děti s ADHD. Obdobně je tomu i u procenta podílu tělesného tuku. O větším podílu tuku vypovídá větší obvod břicha a zároveň menší obvod stehna. V dětském věku a u chlapců dochází k ukládání tuku právě v oblasti břicha. Naopak menší obvod stehna a paže může být znakem méně vyvinutého svalstva.

Významný rozdíl nepřineslo srovnání BMI.

Rozdíly v ukazatelích stavu výživy mezi medikovanou a nemedikovanou skupinou ADHD může mít vysvětlení, zaměříme-li se na účinky preparátů užívaných k léčbě ADHD, které mohou vest ke snížení chuti k jídlu, což má často za následek pokles hmotnosti. Tato otázka však bude dále diskutována.

Nejvýznamnější nálezy lze tedy na základní rovině shrnout takto:

- Skupina dětí s ADHD s největší pravděpodobností vykazuje z antropometrického hlediska některé rozdíly oproti dětem kontrolním. Nemedikované děti s ADHD

mají nižší hodnoty tělesné výšky, vyšší hodnoty tělesné hmotnosti, podílu tělesného tuku a obvodu břicha. Tyto nálezy jsou v souladu s některými zahraničními studii, které poukazují na vyšší tendenci k obezitě u dětí s ADHD oproti normální populaci.

- Skupina dětí s ADHD užívajících medikaci alespoň během posledního půl roku, vykazuje oproti dětem s ADHD bez medikace nižší hodnoty tělesné výšky, nižší hmotnost a podíl tělesného tuku. Tyto nálezy jsou v souladu se studii zabývajícími se touto problematikou.

STUDIE 2

17 Úvod ke STUDII 2

Druhá navazující studie se zaměřila na analýzu životního stylu, jakožto možného faktoru ovlivňujícího odlišné charakteristiky dětí s ADHD. Tato studie probíhala nezávisle na studii první. Jak již bylo uvedeno, v tomto případě komplexní antropometrické vyšetření nebylo možné, a proto byly porovnány základní informace poskytnuté rodiči dětí s ADHD a dětí kontrolních prostřednictvím dotazníků. Dotazníky byly konstruovány dle dotazníků standardně využívaných při antropologických měřeních na PřF UK.

Druhá studie probíhala nezávisle na antropologické studii. Pro výběr souboru platila obdobná kritéria jako pro Studii 1, ale skupina medikovaných dětí sem nebyla zahrnuta.

17.1 Sledované znaky

Pro účely hodnocení možných vlivů na tělesný vývoj byl rodičům dětí zadán dotazník zahrnující stručné anamnestické informace, významné zejména k tělesnému vývoji (porodní váha, porodní délka, zdravotní stav, porodní komplikace apod.), informace o pohybové aktivitě a stravovacích návycích (počet hodin tělesné aktivity za týden, druh podávaných tekutin a stravy, počet jídel za den, pravidelnost apod.). Byl použit modifikovaný dotazník PřF UK, který je rutinně používán při antropometrických vyšetřeních a sběru auxologických dat. Dotazník je součástí přílohy.

17.2 Výběr souboru a organizace sběru dat

S žádostí o vyplnění dotazníku byli osloveni rodiče dětí s ADHD neužívajících medikaci, účastnících se aktivit občanského sdružení Hyperaktivita a účastníci studie zaměřené na sledování hladiny melatoninu u dětí s ADHD (Genetic, biochemical and other biological aspects of ADHD children (6-11 age) include bio rhythms of melatonine - IGA CR NR 9534-3/2007). Dotazník byl rovněž zadáván ve vybraných spolupracujících základních školách pro získání dat od kontrolního souboru.

Soubor byl vybrán dle obdobných parametrů jako soubor u Studie 1.

Inkluzivní kritéria do **skupiny ADHD nemedikovaní** byla stanovena takto:

- věk 6 – 10 let,
- mužské pohlaví,
- neužívání medikace,
- nepřítomnost jiného psychiatrického nebo neurologického onemocnění v anamnéze,
- nepřítomnost závažného zdravotního stavu v anamnéze,
- dobrý aktuální zdravotní a psychický stav,
- ochota spolupráce a informovaný souhlas ze strany rodičů a dítěte.

Inkluzivní kritéria do **kontrolní skupiny** byla stanovena takto:

- věk 6 – 10 let,
- mužské pohlaví,
- nepřítomnost psychiatrického nebo neurologického onemocnění v anamnéze,
- nepřítomnost závažného zdravotního stavu v anamnéze,
- dobrý aktuální zdravotní a psychický stav,
- ochota spolupráce a informovaný souhlas ze strany rodičů a dítěte.

18 Výsledky

18.1 Základní charakteristiky

Data byla získána celkem od 100 kontrolních subjektů a 65 dětí s ADHD. Statistická power je zde při porovnání dvou skupin zcela dostatečné (power=0,90).

Skupina	Počet
ADHD	65
KONTROLNÍ	100

Tabulka 16: Počty probandů ve skupinách

Mezi základní informace o dětech patřila porodní délka a porodní hmotnost. Tyto parametry totiž mohou souviset s dalším tělesným vývojem. Proto bylo porovnáno, zda existují rozdíly v porodní délce či hmotnosti u dětí s ADHD a dětí kontrolních.

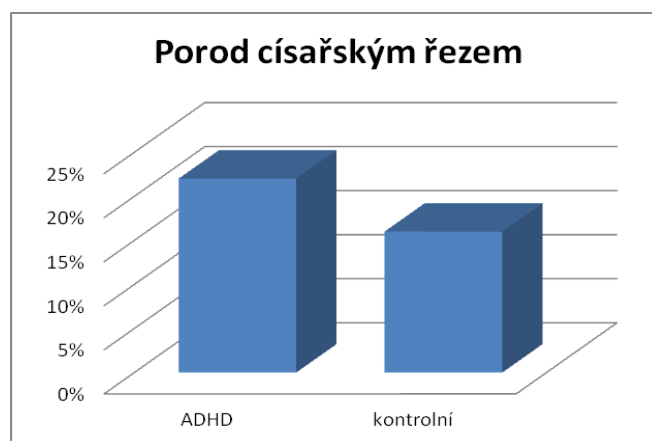
	SKUPINA			
	ADHD		KONTROLNÍ	
	Průměr	Sm. Odch.	Průměr	Sm. Odch.
DÉLKA_PORODNÍ (v cm)	49	6	51	2
VÝŠKA_AKTUÁL (SD skór)	,04	1,26	,20	,94
HMOTNOST_PORODNI (v kg)	3,38	0,52	3,49	,51
HMOTNOST_AKTUÁL (SD skór)	,23	1,40	,14	,85
BMI	,16	1,13	,07	,98

Tabulka 17: Základní charakteristiky – porodní délka a porodní hmotnost u obou skupin sledovaných dětí

Tabulka 18 srovnává porodní délku a porodní hmotnost u dětí s ADHD a dětí kontrolních. Rozdíly mezi jednotlivými charakteristikami u obou skupin jsou významné. **Průměrná porodní délka** u dětí s ADHD je 49 cm, u dětí kontrolních 51 cm. Aktuálně dosahují vyšší tělesné výšky děti kontrolní. Tyto nálezy jsou podpořeny i výsledky první studie, které potvrdily nižší tělesný vzrůst u dětí s ADHD.

Porodní hmotnost u dětí s ADHD je rovněž nižší než u dětí ve skupině kontrolní. Průměrná porodní hmotnost dětí s ADHD byla v průměru 3,38 kg, kontrolních 3,49 kg. Rozdíl v porodní hmotnosti tedy není nikterak zásadní. Nicméně studie uvádějí, že nízká porodní hmotnost (pod 2500 g) může být rizikovým faktorem pro rozvoj ADHD (např. Langley et al., 2007; Banerjee et al., 2007; Sasaluxnanon et al., 2005). V dotazované skupině na hranici této hmotnosti byly pouze dvě děti. Aktuální tělesná hmotnost dětí s ADHD je vyšší než u dětí ve skupině kontrolní. Tato data mají oporu ve výsledcích antropologického výzkumu, který prokázal významný rozdíl v tělesné hmotnosti dětí s ADHD a dětí kontrolních, kdy děti s ADHD dosahují vyšší tělesné hmotnosti a mají rovněž vyšší hodnoty ukazatelů stavu výživy.

Vzhledem k tomu, že literatura uvádí možný vyšší výskyt porodních komplikací v případě dětí s ADHD, byly zjišťovány také informace o porodních komplikacích a typu porodu. Mírný rozdíl byl mezi skupinami sledován v typu porodu, s mírně vyšším výskytem klěšťového porodu u skupiny dětí s ADHD (3 % u skupiny dětí s ADHD, 2 % u kontrolní skupiny). Porod císařským řezem byl u skupiny ADHD rovněž vyšší než u skupiny kontrolní. Porod císařským řezem byl uveden v případě 22 % dětí s ADHD, u 16 % dětí kontrolních.



Graf 3: Procento výskytu porodu císařským řezem mezi sledovanými skupinami

Významný rozdíl nebyl v pořadí narození dítěte. Počet sourozenců je také v obou skupinách obdobný (průměrně mají sledované děti jednoho sourozence, nejvíce tři sourozence a nejméně žádného sourozence).

18.2 Pohybová aktivita

Zajímavé zjištění přinesly otázky v dotazníku zaměřené na sportovní aktivitu. Následující tabulka uvádí přehled hodin průměrně strávených sportem týdně u obou sledovaných skupin.

	SKUPINA							
	ADHD				KONTROLNÍ			
	Průměr	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Průměr	Standard Deviation	Minimum	Maximum
SPORT (hodiny)	6	4	2	25	8	4	3	26

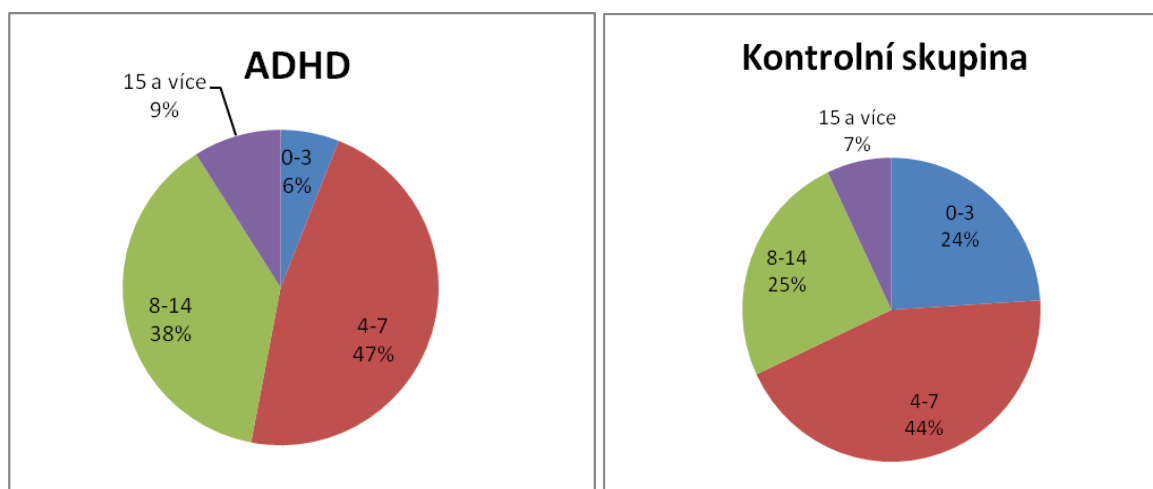
Tabulka 18: Počet hodin týdně strávených sportem

Děti s ADHD se věnují organizované sportovní aktivitě v průměru 6 hodin. Rodiče dětí s ADHD uvedli, že minimálně se jejich děti věnují sportu 2 hodiny týdně, maximálně se vyskytovaly hodnoty až 25 hodin týdně. U kontrolní skupiny je průměrná doba strávená sportovní aktivitou 8 hodin týdně. Minimálně tyto děti sportují 3 hodiny týdně, maximální uvedený počet byl 26 hodin. Mezi sledovanými skupinami tedy existuje rozdíl v průměrné sportovní aktivitě, kdy děti s ADHD v průměru sportují o 2 hodiny týdně méně než děti kontrolní.

V návaznosti na pohybovou aktivitu bylo také zjišťováno, kolik času týden děti věnují televizi a počítači.

		SKUPINA			
		ADHD	KONTROLNÍ	Chi-square	
Televize/ Počítač	0-3 hodiny	6,0%	24,0%	Chi	14
	4-7 hodin	47,0%	44,0%	Sig.	,003*
	8-14 hodin	38,0%	25,0%		
	15 hodin a více	9,0%	7,0%		

Tabulka 19: Počet hodin týdně strávených u televize nebo počítače



Graf 4: Počet hodin týdně strávených u televize nebo počítače

Bylo zjištěno, že děti s ADHD tráví u televize a počítače více času než skupina kontrolní. 47 % dětí tráví u televize nebo počítače v průměru 4-7 hodin týdně, 38 % dětí 8 – 14 hodin týdně. Pouze 6 % dětí s ADHD tráví u počítače či televize méně než 3 hodiny týdně, 9 % více než 14 hodin týdně. Zatímco kontrolní děti ve 44 % tráví u počítače nebo televize 4-7 hodin týdně, 25 % zde tráví 8 – 14 hodin. Ve 24 % případů děti tráví u počítače nebo televize dokonce méně než 3 hodiny týdně. Více než 14 hodin sleduje televizi nebo je u počítače 7 % kontrolních dětí.

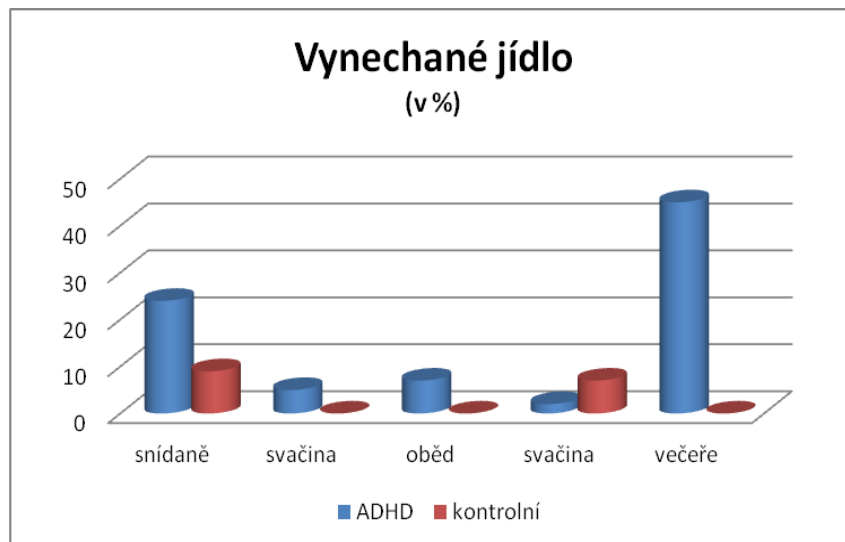
18.3 Stravovací návyky

Na základě srovnání odpovědí na otázky zaměřené na stravovací návyky u dětí s ADHD ve srovnání s kontrolní skupinou, bylo zjištěno, že mezi oběma skupinami existují statisticky významné rozdíly, a to zejména v počtu denních jídel, příjmu ovoce a zeleniny a příjmu slazených nápojů.

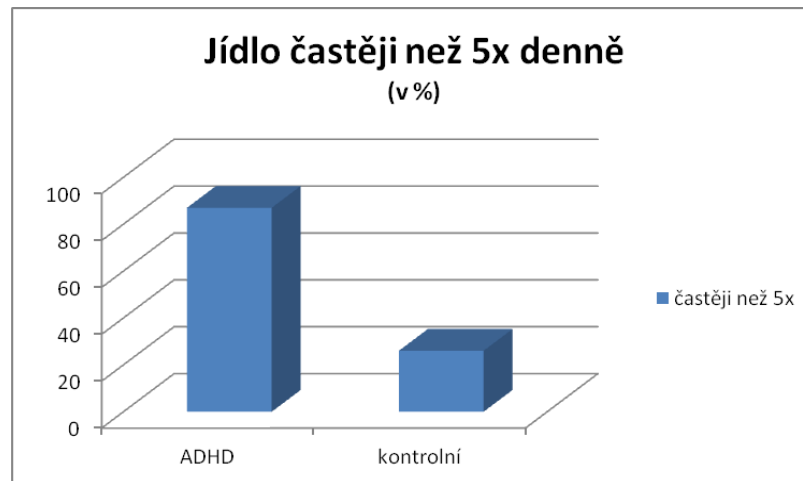
Bylo zjištěno, že existují významné rozdíly v počtu jídel za den u dětí kontrolních a dětí s ADHD. Děti s ADHD častěji než kontrolní děti vynechávají snídani (24 % vs 9 %), oběd (7 % vs 0 %) i večeři (45 % vs 0 %). Zato jedí častěji než pětkrát denně (87 % vs 26 %). Oproti kontrolní skupině tak jedí méně pravidelně, zato častěji. Toto může mít vliv na rozdíl v hmotnostních parametrech i podíl tělesného tuku u sledovaných skupin.

		SKUPINA			
		ADHD (%)	KONTROLNÍ (%)	Chi-square	
SNÍDANĚ	ne	24	9	Chi-square	8,165
	ano	76	91	Sig.	,004 [*]
SVAČINA1	ne	5	0	Chi-square	5,128
	ano	95	100	Sig.	,024 ^{*,b}
OBĚD	ne	7	0	Chi-square	7,254
	ano	93	100	Sig.	,007 ^{*,b}
SVAČINA2	ne	2	7	Chi-square	2,909
	ano	98	93	Sig.	,088 ^b
VEČEŘE	ne	45	0	Chi-square	58,065
	ano	55	100	Sig.	,000 [*]
JÍDLO více než 5x	ne	13	74	Chi-square	75,699
	ano	87	26	Sig.	,000 [*]

Tabulka 20: Počet denních jídel u dětí s ADHD a kontrolní skupiny (uvedeno v %)



Graf 5: Vynechávané jídlo během dne u sledovaných skupin (v %)

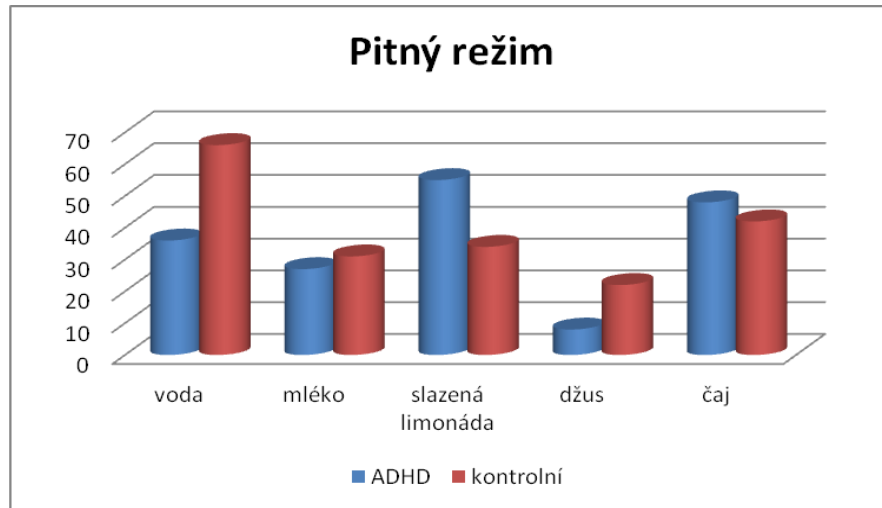


Graf 6: Častější jídlo během dne u sledovaných skupin

Rozdíl v tom, kde dítě se dítě stravuje, respektive obědvá, nebyl významný mezi sledovanými skupinami. V obou skupinách děti navštěvují školní jídelnu zhruba v 75 %.

SKUPINA					
		ADHD (%)	KONTROLNÍ (%)	Chi-square	
PITÍ_VE_ŠKOLE	ne	0	1	Chi-square	1,005
	ano	100	99	Sig.	,316 ^{a,b}
VODA	ne	64	34	Chi-square	18,007
	ano	36	66	Sig.	,000 [*]
MLÉKO	ne	73	69	Chi-square	,389
	ano	27	31	Sig.	,533
LIMO	ne	45	66	Chi-square	8,928
	ano	55	34	Sig.	,003 [*]
JUICE	ne	92	78	Chi-square	7,686
	ano	8	22	Sig.	,006 [*]
ČAJ	ne	52	58	Chi-square	23,529
	ano	48	42	Sig.	,000 [*]

Tabulka 21: Druh přijímaných tekutin během dne u dětí s ADHD a kontrolní skupiny (uvedeno v %)

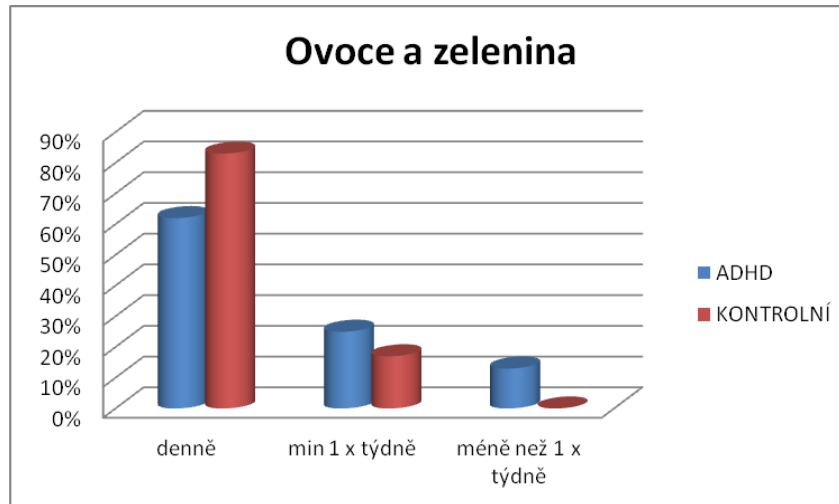


Graf 7: Druh přijímaných tekutin během dne u dětí s ADHD a kontrolní skupiny (uvedeno v %)

Tabulka 22 a graf 7 uvádějí druh přijímaných tekutin během dne u dětí s ADHD a kontrolní skupiny. Z výsledků je zřejmé, že děti s ADHD statisticky významně pijí méně obyčejnou vodu (vodu pije 36 % dětí s ADHD, 66 % kontrolních dětí), ale více sladké limonády (rodiče uvádějí u 55 % dětí ve skupině ADHD, pouze u 34 % kontrolních dětí). Oproti kontrolní skupině pijí méně ovocné džusy. Příjem mléka a čaje je v obou skupinách obdobný. Během dopoledne či odpoledne ve škole pijí téměř všechny děti.

		SKUPINA		
		ADHD (%)	KONTROLNÍ (%)	Chi-square
OVOCE_ZELENINA	denně	62	83	chi 18
	min 1 x týdně	25	17	Sig. 0,000
	méně než 1 x týdně	13	0	

Tabulka 22: Příjem ovoce a zeleniny (uvedeno v %)



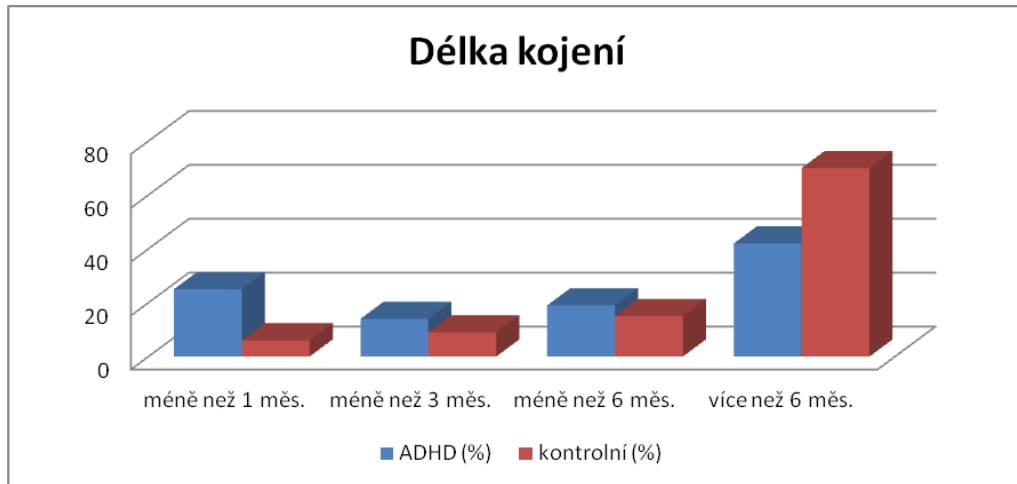
Graf 8: Příjem ovoce a zeleniny u sledovaných skupin (uvedeno v %)

Tabulka 23 a graf 8 prezentují výsledky srovnání příjmu ovoce a zeleniny u dětí s ADHD a dětí kontrolních. Denně jí ovoce nebo zeleninu 62 % dětí s ADHD, zatímco v kontrolní skupině rodiče uvádějí 83 %. 25 % dětí s ADHD jí ovoce či zeleninu alespoň jednou týdně a 13 % jí ovoce a zeleninu méně než jednou týdně. V kontrolní skupině jí ovoce a zeleninu alespoň jednou týdně 17 % dětí. Rodiče v kontrolní skupině neuvledli u žádného dítěte, že by jedlo ovoce a zeleninu méně často.

Významným faktorem, který hraje roli ve výživě jedince, je také délka kojení matkou. Výsledky poukazují na významný rozdíl v délce kojení mezi sledovanými skupinami dětí.

		SKUPINA		
		ADHD (%)	KONTROLNÍ (%)	Chi-square
KOJENÍ	< 1 měsíc	25	6	chi 20
	< 3 měsíce	14	9	Sig. 0,0000
	< 6 měsíců	19	15	
	> 6 měsíců	42	70	

Tabulka 23: Délka kojení (uvedeno v %)



Graf 9: Délka kojení dětí s ADHD a dětí kontrolních

Tabulka 24 uvádí rozdíly v délce kojení, tak jak jej uvedly matky dětí s ADHD a dětí kontrolních v dotazníkovém šetření. Mezi skupinou dětí s ADHD a dětí kontrolních je statisticky významný rozdíl v době, po kterou byly tyto děti kojeny. 70 % dětí kontrolních bylo kojeno déle než 6 měsíců, zatímco ve skupině s ADHD bylo kojeno po tuto dobu pouze 42 %. Méně než 1 měsíc bylo kojeno 6 % kontrolních dětí, ale 25 % dětí s ADHD.

Tyto významné rozdíly mohou rovněž mít vliv na pozdější rozdíly v tělesném vývoji mezi sledovanými skupinami.

18.4 Souhrn

Prezentovaná studie přinesla významné informace o pohybové aktivitě a stravovacích návycích dětí s ADHD ve srovnání s dětmi kontrolními. Výsledky srovnání poukazují na nižší pravidelnou pohybovou aktivitu dětí s ADHD a vyšší počet hodin strávených u televize či počítače. Významným zjištěním jsou rozdíly ve stravovacích návycích, kdy děti s ADHD byly popisovány jako děti, které častěji vynechávají pravidelné jídlo, zejména snídani či večeři, ale přesto jedí ve větší míře než kontrolní děti častěji než pětkrát denně. Tento nálezný poukazuje na nižší míru pravidelnosti ve stravování, což může mít za následek, jak je známo, i vyšší hodnoty tělesné hmotnosti či podílu tělesného tuku. Roli může hrát také zjištění, že děti s ADHD významně více přijímají slazené nápoje a oproti dětem kontrolním pijí méně obyčejnou vodu. V neposlední řadě je významné, že rodiče u dětí s ADHD v dotaznících také uvedli, že jejich děti jedí méně často zeleninu a ovoce ve srovnání se skupinou kontrolní.

Tyto nálezy do určité míry potvrzují hypotézu o možném specifickém stylu stravování u dětí s ADHD.

Dále bylo zjištěno, že děti s ADHD měly v průměru nižší porodní délku a porodní hmotnost a vysytoval se u nich častěji porod císařským řezem. Byly významně kratší dobu kojeny než děti v kontrolní skupině. Tato zjištění mohou opět mít významný vliv na tělesný vývoj u těchto dětí a rozdíly v tělesných parametrech oproti dětem kontrolním.

19 Diskuse

Předkládaná disertační práce se zabývá problematikou variability somatického vývoje u dětí s ADHD. Přestože je tato problematika v zahraničí poměrně dost sledována, výzkumy nepřicházejí s jednoznačně uspokojivými výsledky. V České republice pak toho na toto téma bylo publikováno zatím jen velmi málo.

Hlavní cílem práce bylo analyzovat růstové odchylky a rozdíly v tělesných parametrech u medikovaných i nemedikovaných dětí s ADHD vzhledem ke kontrolní skupině. Dílčí otázkou práce bylo, zda jedním z faktorů eventuálně zjištěných rozdílů mohou být specifické stravovací návyky, resp. specifický životní styl této skupiny.

Za účelem zjištění těchto charakteristik byly uskutečněny dvě nezávislé studie.

První studie byla zaměřena na podrobnou analýzu růstových změn u skupiny dětí s ADHD nemedikovaných a skupiny dětí s ADHD užívajících Ritalin (methylfenidát) a vycházela z metodologických nedostatků studií předchozích. Hlavní pozornost byla věnována proto jednak výběru probandů a verifikaci diagnózy ADHD, tak dále podrobnému a pečlivému antropometrickému měření. Tato studie přinesla zajímavé poznatky o statisticky významných změnách mezi sledovanými skupinami.

Řadu let je velmi diskutovaným tématem vliv stimulancií na růst dětí. Byly publikovány desítky studií, které však nepřinesly jednoznačné závěry. Otázka tělesného růstu je skutečně u dětí s ADHD dosud nevyjasněná, ale pravděpodobně také z důvodu ne příliš zásadních změn v tělesném růstu. Výsledky studie přinesly informaci o tom, že děti s ADHD dosahují nižších hodnot **tělesné výšky** než děti kontrolní. Tento nálezný je zásadní, neboť poukazuje na to, že děti s ADHD jako skupina jako taková má nižší průměrnou tělesnou výšku ve srovnání s dětmi kontrolními. Nižší tělesná výška může souviset se změnami v neuroendokrinním systému - dysregulací endokrinního systému a změnami v hladinách hormonů, které byly u jedinců s ADHD zaznamenány. Tato oblast je dosud velmi málo popsána a dostupná literatura uvádí pouze nejasné závěry, přesto je významná i z hlediska možného vlivu na tělesný vývoj, a proto by neměla být opomíjena. Roli může hrát také již menší průměrná porodní délka u skupiny s ADHD.

Rozdíl v tělesné výšce je i mezi dětmi medikovanými a nemedikovanými, kdy děti užívající medikaci minimálně po dobu 6-ti měsíců mají průměrně nižší hodnoty tělesné výšky

než děti nemedikované. Tento nálezy tedy potvrzuje dosavadní zjištění, že během užívání stimulantů může dojít ke zpomalení růstu. Přestože tyto změny se nemusejí zdát zásadní, v dlouhodobém horizontu významné být mohou.

Tyto nálezy jsou však významné nejen z teoretického hlediska, kde podporují dosavadní zjištění, ale především z hlediska klinického. Jestliže užívaná medikace může významným způsobem ovlivňovat základní tělesné parametry a tím i celkový růst a vývoj, je nezbytně důležité tyto ukazatele kontrolovat během průběhu celé léčby. V současné psychiatrické praxi toto ovšem stále není v České republice realizováno. Ošetřující psychiatr, případně spolupracující psycholog sledují vliv medikace pouze na rovině psychopatologické symptomatiky. Vzhledem k tomu, že změny a jejich vliv na růst a vývoj dítěte mohou být zvláště z počátku velmi nenápadné a špatně pozorovatelné jak pro rodiče tak i lékaře, mohou představovat i závažné zdravotní riziko. Tomu je možno předejít průběžnými kontrolami základních tělesných parametrů během léčby.

V souladu s předchozími zjištěními se skupina ADHD statisticky významně od kontrolní skupiny liší v některých **ukazatelích stavu výživy**, zejména tělesné hmotnosti a podílu tělesného tuku. Výrazný rozdíl je pak mezi skupinami dětí s ADHD užívajícími medikaci a nemedikovanými. Děti medikované mají oproti dětem bez medikace významně nižší tělesnou hmotnost. Literatura uvádí, že mezi nejčastější přídružené účinky psychostimulantů, která se k léčbě ADHD používají nejčastěji, patří snížení chuti k jídlu. S tím může souviset i relativní pokles hmotnosti nebo změny souvisejících ukazatelů stavu výživy (např. podíl tělesného tuku).

Vlivem léčby ale také dochází ke zklidnění impulzivního jednání, které, jak uvádějí některé studie, se odráží také ve stylu stravování, a tím tedy také může dojít k určitému zklidnění se v jídle. Právě pro potvrzení těchto hypotéz byla uskutečněna druhá, dílčí studie, zaměřená na stravovací návyky a pohybovou aktivitu u dětí.

Druhá studie byla změřena na základní rozdíly v jednom z možných etiologických faktorů, které by mohly výše uvedené rozdíly v tělesných parametrech objasnit, kterým je **specifický stravovací a životní styl**. Tato studie bohužel nemohla být realizována u základní zkoumané skupiny, nicméně získané poznatky u souboru s přijatelnou statistickou power přinášejí další zajímavé informace.

Na základě porovnání základních informací od rodičů o pohybové aktivitě a způsobu stravování dětí, byly zjištěny významné rozdíly v počtu hodin strávených sportovní aktivitou.

Kontrolní děti tráví sportem v průměru o dvě hodiny více než děti s ADHD. Děti s ADHD naopak v průměru tráví více času u televize a počítače. Tyto faktory mohou mít vliv na zjištěné rozdíly v tělesné hmotnosti a podílu tělesného tuku.

Výrazné rozdíly jsou mezi sledovanými skupinami zejména ve stravovacích návycích. Děti s ADHD dle informací poskytnutých rodiči významně častěji než kontrolní děti vynechávají jídla, zejména snídaně a večeře, zato jedí častěji více než 5x denně. Méně než kontrolní děti jedí ovoce a zeleninu - čtvrtina dotázaných rodičů dětí s ADHD uvedla, že jejich děti jedí ovoce a zeleninu pouze alespoň jednou týdně. Více než kontrolní děti také pijí slazené nápoje. Téměř u poloviny dětí s ADHD tvoří část denního pitného režimu mimo jiné slazené nápoje, zatímco u kontrolních dětí je to 35 %. Na základě těchto informací lze říci, že v jejich stravování chybí pravidelnost, není dostatek ovoce a zeleniny a značný podíl přijímaných tekutin tvoří slazené nápoje.

Je zřejmé, že nepravidelnost stravy, nedostatek ovoce a zeleniny a pití slazených nápojů může významně přispívat k vyšší tělesné hmotnosti, nadváze či dokonce obezitě. Děti s ADHD tak mohou skutečně být rizikovou skupinou pro rozvoj obezity a pozornost by proto měla být zaměřena kromě problematického chování také na stravovací návyky a tělesný vývoj těchto dětí. Obezita významně komplikuje život obézního člověka, a to jak dospělého, tak ještě závažnějším způsobem dítěte. To nejen po stránce tělesné, ale i po stránce psychické. Obézní jedinci, ať už děti nebo dospělí, mají častěji obtíže v oblasti sebevědomí a sebeuplatnění, ale také daleko častěji trpí i závažnějšími poruchami jako např. depresemi, úzkostmi apod.

U dětí pak tyto problémy mohou významně narušit i další psychický vývoj. V důsledku nevhodných stravovacích návyků, užívání nevhodných způsobů kontroly tělesné hmotnosti a tělesné nespokojenosti přenesené i na jiné oblasti osobního života, trpí mnoho obézních osob psychickými problémy. V případě osob s ADHD mohou nastat obtíže i při redukci tělesné hmotnosti. Vyšší výskyt obezity mezi dětmi s ADHD může rovněž souviset s většími obtížemi při redukci tělesné hmotnosti, dodržování dietního plánu a sebekontroly. Jednou z příčin vyššího výskytu obezity mezi pacienty s ADHD tak může být právě snížená morálka v procesu cíleného snižování nadváhy (např. Altafas, 2002).

Na základě dotazníkových dat byly také zjištěny některé další významné informace o skupině dětí s ADHD, jako jsou rozdíly v porodní hmotnosti a délce a významně rozdílná délka kojení těchto dětí.

ADHD měly v průměru nižší tělesnou délku už při narození (průměrná porodní délka u dětí s ADHD je 49 cm, u dětí kontrolních 51 cm). Aktuálně dosahují vyšší tělesné výšky děti kontrolní. Tyto nálezy jsou podpořeny i výsledky první studie, které potvrdily nižší tělesný vzrůst u dětí s ADHD. Porodní hmotnost u dětí s ADHD je rovněž nižší než u dětí ve skupině kontrolní. Rozdíl v porodní hmotnosti tedy není nikterak zásadní. Literatura uvádí, že nízká porodní hmotnost, pod 2500 g, stejně jako např. komplikace v těhotenství a emoční stres během těhotenství může být významným rizikovým faktorem ADHD. Aktuální tělesná hmotnost dětí s ADHD je vyšší než u dětí ve skupině kontrolní. Tato data mají oporu ve výsledcích antropologického výzkumu, který prokázal významný rozdíl v tělesné hmotnosti dětí s ADHD a dětí kontrolních.

V souladu s literaturou zabývající se etiologií poruchy ADHD jsou také nálezy vyšší frekvence porodních komplikací. S vyšší frekvencí se u této skupiny vyskytuje porod císařským řezem, mírně vyšší frekvenci je také u klešťového typu porodu.

Významným zjištěním je, že děti s ADHD byly významně kratší dobu kojeny. Toto může mít vliv na pozdější tělesný vývoj. Některé studie uvádějí, že kojení po dobu alespoň 6-ti měsíců snižuje riziko vzniku obezity v pozdějším věku (např. Arenz et al., 2004). Je tedy zřejmé, že krátká doba kojení může ovlivňovat pozdější vyšší ukazatele stavu výživy u dětí s ADHD. Někteří autoři dokonce uvádějí dobu kojení jako možný environmentální rizikový faktor symptomů ADHD (Kadziela-Olech et al., 2005). Zde však zůstává otázkou příčina a důsledek. Byly děti s ADHD kojeny po kratší dobu proto, že samy přestaly kojení vyžadovat například z důvodu neklidu? Nebo tyto děti byly kojeny po kratší dobu z důvodů jiných a pak by tato kratší doba kojení mohla mít vliv na případný rozvoj některých symptomů ADHD? Dostáváme se zde opět na hypotetickou úroveň a otevírají se zde nové otázky, na které nelze jednoznačně odpovědět a nebude to kožné pravděpodobně ani po provedení řady výzkumů, tak, jak je tomu u otázek týkajících se ADHD obecně. Jak již bylo opakovaně uvedeno, ADHD je komplexní porucha a je zapotřebí k ní takto přistupovat.

Zjištění prezentovaná v této práci jsou i v kontextu jiných publikovaných studií stále spíše pilotní a upozorňují na nutnost dalšího systematického studia této problematiky nejen u dětí medikovaných, ale i dětí bez medikace. Důkladná a dlouhodobá analýza této problematiky může přinést zajímavé, ale i chybějící informace k pochopení komplikované problematiky ADHD.

20 Závěr

Hlavní cílem disertační práce bylo analyzovat růstové odchylky medikovaných i nemedikovaných dětí s ADHD od populační normy. Dílčím cílem bylo zhodnotit případné odchylky ve způsobu stravování a pohybové aktivitě.

V teoretické disertační práci byl podán přehled variability vývoje dětí s ADHD nejen v oblasti somatického růstu, ale ve všech oblastech souvisejících, v oblasti genetických souvislostí, neurobiologie, ale též specifických témat jako je psychický vývoj nebo odpověď na léčbu. Z této teoretické základny vycházely formulace výzkumných otázek a hypotéz v části empirické.

Empirická část poskytla přehled nejvýznamnějších zjištění obou provedených studií, tedy jak z antropometrické studie (studie 1), tak studie zaměřené na stravovací návyky a pohybovou aktivitu (studie 2).

Nejvýznamnější nálezy první studie, zaměřené na antropometrii, lze na základní rovině shrnout tak, že skupina dětí s ADHD s největší pravděpodobností vykazuje z antropometrického hlediska některé rozdíly oproti dětem kontrolním. Jedná se o následující rozdíly:

- **Tělesná výška**

Děti s ADHD dosahují průměrně **nižších hodnot tělesné výšky** než skupina kontrolní. Tělesná výška u **medikovaných** dětí s ADHD je nejnižší ze všech tří sledovaných skupin.

- **Ukazatele stavu výživy - tělesná hmotnost, podíl tělesného tuku, obvodové rozměry**

Významné rozdíly byly zjištěny zejména **v ukazatelích stavu výživy**, tedy tělesné hmotnosti, některých obvodových rozměrech – obvod břicha, obvod stehna, a podílu tělesného tuku. Statisticky významný rozdíl mezi skupinami je v tělesné hmotnosti, kdy **nemedikované** děti s ADHD mají **nejvyšší hodnoty tělesné hmotnosti** a nejnižší medikované děti s ADHD. Obdobně je tomu i u procenta podílu tělesného tuku. O větším podílu tuku vypovídá rovněž související větší obvod břicha a zároveň menší obvod stehna.

Druhá studie – informace získané prostřednictvím dotazníků - přinesla významné informace o pohybové aktivitě a stravovacích návycích dětí s ADHD ve srovnání s dětmi kontrolními:

- **Pohybová aktivita**

Výsledky srovnání poukazují na **nižší pravidelnou pohybovou aktivitu dětí s ADHD** a vyšší počet hodin strávených u televize či počítače.

- **Stravovací návyky**

Významným zjištěním jsou **rozdíly ve stravovacích návycích**. Děti s ADHD častěji vynechávají pravidelné jídlo, zejména snídani či večeři, ale přesto jedí častěji než pětkrát denně ve větší míře než kontrolní děti. Tento nálezný poukazuje na nižší míru pravidelnosti ve stravování, což může mít za následek i vyšší hodnoty tělesné hmotnosti či podílu tělesného tuku. Roli může hrát také zjištění, že děti s ADHD významně více přijímají slazené nápoje a oproti dětem kontrolním pijí méně obyčejnou vodu. V neposlední řadě je významné, že tyto děti jedí méně často zeleninu a ovoce ve srovnání se skupinou kontrolní.

Nálezy do určité míry potvrzují hypotézu o možném specifickém stylu stravování u dětí s ADHD i rozdílné pohybové aktivitě, které mohou souviset s rozdíly v tělesných parametrech oproti kontrolní skupině.

Dále byly zjištěny některé významné anamnestické údaje:

- **Porodní hmotnost a porodní délka**

Děti s ADHD měly v průměru nižší porodní délku a porodní hmotnost.

- **Typ porodu a porodní komplikace**

S vyšší frekvencí se u skupiny ADHD vyskytuje porod císařským řezem, s mírně vyšší frekvencí je také výskyt klešťového typu porodu.

- **Délka kojení**

Děti s ADHD významně kratší dobu kojeny než děti v kontrolní skupině. Tato zjištění mohou opět mít významný vliv na tělesný vývoj u těchto dětí a rozdíly v tělesných parametrech oproti dětem kontrolním.

Souhrem tedy práce přináší nové poznatky o specifických souvislostech ADHD v oblasti variability somatického vývoje, které mohou být, samozřejmě kromě jiných faktorů, částečně způsobeny specifickými stravovacími návyky a životním stylem obecně.

Literatura

1. Acosta MT, Arcos-Burgos M, Muenke M, Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): complex phenotype, simple genotype? *Genet. Med.* 2004, 6: 1–15.
2. Altafas JR. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among adults in obesity treatment. *BMC Psychiatry* 2002; 2:9.
3. Amen DG, Carmichael BD. ‘High Resolution Brain SPECT Imaging in ADHD’, *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 1997, 9(2): 81–6.
4. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002, 41(2, Suppl): 26S–49S.
5. APA, American Association of Pediatrics. Diagnostic and Statistic manual of mental disorders, 1st ed. Washington DC. 1952.
6. APA, American Association of Pediatrics. Diagnostic and Statistic manual of mental disorders, 2nd ed. Washington DC, 1968.
7. APA, American Association of Pediatrics. Diagnostic and Statistic manual of mental disorders, 3rd ed. Washington DC, 1980.
8. APA, American Association of Pediatrics. Diagnostic and Statistic manual of mental disorders, 3rd ed. revised. American psychiatric Publishing, 1987.
9. APA, American Association of Pediatrics. Diagnostic and Statistic manual of mental disorders, 4th ed. American psychiatric Publishing, 1994.
10. Andrews GD, Lavin A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31: 594–601.
11. Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Oc, 28(10): 1247-56.
12. Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am. J. Hum. Genet.* 2004, 75: 998–1014.
13. Arnold LE. Sex differences in ADHD: conference summary. *J Abnorm Child Psychol.* 1996 Oct;24(5):555-69.
14. Asherson P, Zhou K, Anney RJ, Franke B, Buitelaar J. et al.. A high-density SNP linkage scan with 142 combined subtype ADHD sib pairs identifies linkage regions on chromosomes 9 and 16. *Mol. Psychiatry* 2008, 13: 514–521.
15. Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK, Sandkuijl LA et al. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attentiondeficit/ hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am. J. Hum. Genet.* 2003, 72, 1251–1260.
16. Banaschewski T, Ruppert S, Tannock R, Albrecht B, Becker A, Uebel H, Sergeant JA, Rothenberger A. Colour perception in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006 Jun;47(6):568-72
17. Banaschewski T, Hollis C, Oosterlaan J, Roeyers H, Rubia K, Willcutt E. Towards an understanding of unique and shared pathways in the psychopathophysiology of ADHD, *Developmental Science* 2005, 8, pp. 132–140.

18. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2006, 15, pp. 476–495.
19. Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 2007 Sep;96(9):1269-74.
20. Barkley RA, Macias M. Attention deficit hyperactivity disorder. In R. David (Ed.) *Child and adolescent neurology* (3rd ed.). New York: Blackwell, 2005.
21. Barkley RA, DuPaul GJ, Connor D. Stimulans. In J. S. Werry M. Aman (Eds.), *Practitioners guide to psychoactive drugs with children and adolescents* (2nd ed.). New York: Plenum. 1999
22. Barkley RA. *Attention deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment*. New York: Guilford Press. 2006.
23. Barkley RA. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press. 1990.
24. Barkley RA. *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford Press. 1998
25. Bazar KA, Yun AJ, Lee PY, Daniel SM, Doux JD. Obesity and ADHD may represent different manifestations of a common environmental oversampling syndrome: a model for revealing mechanistic overlap among cognitive, metabolic, and inflammatory disorders. Published in *Med Hypotheses* 2006; 66(2):263-9
26. Becker K, Buitelaar JK, Danckaerts M, et al. Does atomoxetine treatment improve psychosocial and family functioning in children and adolescents with ADHD? *Acta Psych Scand* 2004; 110: 48.
27. Bedard ACV, Trampush JW, Newcorn JH, Halperin JH. Perceptual and Motor Inhibition in Adolescents/Young Adults with Childhood-Diagnosed ADHD. *Neuropsychology*. 2010 July; 24(4): 424–434.
28. Beitchman JH, Nair R, Clegg M, Ferguson B, Patel PG. Prevalence of psychiatric disorders in children with speech and language disorders. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 1986, 25, 528-535.
29. Bell AJ, Bhate MS. Prevalence of overweight and obesity in Down syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. *J Intellect Dis Res* 1992; 36:359–364.
30. Bhaduri N, Sarkar K, Sinha S, Chattopadhyay A, Mukhopadhyay K. Study on DBH genetic polymorphisms and plasma activity in attention deficit hyperactivity disorder patients from Eastern India. *Cell Mol Neurobiol.* 2010 Mar;30(2):265-74. Epub 2009 Sep 16.
31. Biederman J, Ball SW, Monuteaux MC, Surman CB, Johnson JL, Zeitlin S. Are girls with ADHD at risk for eating disorders? Results from a controlled, five-year prospective study. *J Dev Behav Pediatr.* 2007 Aug;28(4):302-7.
32. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Knee D, Tsuang MT, 1990. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 29, 526–533.
33. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, Scherer N: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008, 121:e73-84.
34. Biederman J, Quinn D, Weiss M, Markabi S, Weidenman M, Edson K, Karlsson G, Pohlmann H, Wigal S: Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-

- release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs* 2003, 5:833-841.
35. Biederman J, Spencer TJ, Monuteaux MC, Faraone SV. A naturalistic 10-year prospective study of height and weight in children with attention-deficit hyperactivity disorder grown up: sex and treatment effects. *Journal Pediatr.* 2010 Oct;157(4):635-40, 640.e1.PMID:20605163
 36. Biederman J, Spencer TJ: Psychopharmacological interventions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008, 17:439-458.
 37. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC et al. Growth deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder revisited: impact of gender, development and treatment. *Pediatrics*, 2003, 111, 1010–16.
 38. Biederman J, Mick E, Wozniak J, Monuteaux MC, Galdo M, Faraone SV. Can a subtype of conduct disorder linked to bipolar disorder be identified? Integration of findings from the Massachusetts General Hospital Pediatric Psychopharmacology Research Program. *Biol. Psychiatry*, 2003, 53, 952–960.
 39. Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Tsuang MT. Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1991 Jul;48(7):633-42.
 40. Blinder BJ, Cumella EJ, Sanathara VA. Psychiatric comorbidities of female inpatients with eating disorders. *Psychosom Med* 2006;68:454–462.
 41. Blom RM, Samuels JF, Riddle MA, Joseph Bienvenu O, Grados MA, Reti IM, Eaton WW, Liang KY, Nestadt G. Association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5HTTLPR) and personality disorder traits in a community sample. *J Psychiatr Res.* 2011 Sep;45(9):1153-9. Epub 2011 Mar 29.
 42. Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, Gornick MC, Lerch jP, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Support for association between ADHD and two candidate genes: NET1 and DRD1. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005, 134B, 67–72.
 43. Bradley C. Bensedrine and dexedrine in the treatment of children's behavior disorders. *Pediatrics* 1950; 5: 24-36.
 44. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. *Am J Psychiat*, 1937, 94, p. 577.
 45. Brophy K, Hawi Z, Kirley A, Fitzgerald M, Gill M. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 2002, Volume 7, Number 8, Pages 913-917.
 46. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein JM, Feldman HM, Pierce K, Wolraich M. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Overview of the Evidence. *Pediatrics* 2005;115:e749.
 47. Buderath P, Gartner K, Frings M, Christiansen H, Schoch B, Konczak J, et al. Postural and gait performance in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Gait & Posture*, 2009, 29(2), 249-254.
 48. Budziszewska B, Basta-Kaim A, Kubera M, Lasoń W. [Immunological and endocrinological pattern in ADHD etiopathogenesis]. [Article in Polish] *Przegl Lek.* 2010;67(11):1200-4.
 49. Buitelaar J, Michelson D, Biederman J et al. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol Psychiatry* 2007; 61 (5): 694-699.

50. Busch B. Polyunsaturated fatty acid supplementation for ADHD? Fishy, fascinating, and far from clear. *J Dev Behav Pediatr.* 2007 Apr;28(2):139-44.
51. Buzy WM, Medoff DR, Schweitzer JB. Intraindividual variability among children with ADHD on a working memory task: an ex-gaussian approach. *Child Neuropsychol.* 2009 September; 15(5): 441–459.
52. Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt B J. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science*, 2001, 292, 2499–2500.
53. Castel AD, Lee SS, Humphreys KL, Moore AN. Memory capacity, selective control, and value-directed remembering in children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychology.* 2011 Jan;25(1):15-24.
54. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, et al: Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002, 288:1740-1748.
55. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Cha-char R. Stimulant Treatment Over 5 Years: Effects on Growth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006, 45, 415-421.
56. Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, Cho DY. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Jan;15(1):95-101.
57. Chess S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child. *New York State Journal of Medicine*, 1960, 60, 2379-85.
58. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M, Clarke DC, Croft RJ. EEG activity in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol.* 2003 Feb;114(2):319-28.
59. Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K: The neuropsychological effects of chronic methylphenidate on drug-naïve boys with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007, 62:954-962.
60. Cohen NJ, Vallance DD, Barwick M, Im N, Menna R, Horodezky NB, Isaacson L. The interface between ADHD and language impairment: an examination of language, achievement, and cognitive processing. *J Child Psychol Psychiatry.* 2000 Mar;41(3):353-62.
61. Conners CK. Trachet Questionnaire. *PSychopharm. Bull.*, 1985, 21,4,823-831.
62. Conners CK, Wells KC, Parker JD, Sitarenios G, Diamond JM, Powell JW. A new self-report scale for assessment of adolescent psychopathology: factor structure, reliability, validity, and diagnostic sensitivity. *J Abnorm Child Psychol.* 1997 Dec;25(6):487-97.
63. Conners CK. Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 7:24-30.
64. Conners CK. Conners 3rd edition. Manual. MHS. 2008.
65. Contini V, Victor MM, Marques FZ, Bertuzzi GP, Salgado CA, Silva KL, Sousa NO, Grevet EH, Belmonte-de-Abreu P, Bau CH. Response to methylphenidate is not influenced by DAT1 polymorphisms in a sample of Brazilian adult patients with ADHD. *J Neural Transm.* 2010 Feb;117(2):269-76

66. Coolidge FL, Thede LL, Young SE, 2000. Heritability and the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Dev. Neuropsychol.* 17, 273–287.
67. Cortese S, Bernardina BD, Mouren MC. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and binge eating. *Nutr Rev.* 2007 Sep;65(9):404-11.
68. Cortese S, Angriman M, Maffei C, Isnard P, Konofal E, Lecendreux M, Purper-Ouakil D, Vincenzi B, Bernardina BD, Mouren MC. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obesity: a systematic review of the literature. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Jun 2008; 48(6):524-37.
69. Cruz NV, Bahna SL. Do food or additives cause behavior disorders? *Pediatr Ann.* 2006 Oct;35(10):744-5, 748-54.
70. Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex.* 2012 Feb;48(2):194-215.
71. Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:79.
72. Curtin C., Bandini L.G., Perrin E.C., Tybor D.J., Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatr* 2005; 5:48.
73. D'Agati E, Casarelli L, Pitzianti MB, Pasini A: Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:441-445. 2010.
74. da Silva TL, Pianca TG, Roman T, et al. Adrenergic alpha2A receptor gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder-predominantly inattentive type. *J Neural Transm* 2008; 115 (2): 341-5.
75. Daly G, Hawi, Fitzgerald M, Gill, M. Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol. Psychiatry*, 1999, 4, 192–196.
76. Davis C, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite.* 2009, Aug;53(1):1-8.
77. Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, Carter J, Reid C, Curtis C, et al. Reward sensitivity and the D2 receptor gene: a case-control study of binge eating disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2008;32(3):620–8.
78. Doggett AM. ADHD and drug therapy: is it still a valid treatment? *J Child Health Care.* 2004 Mar;8(1):69-81.
79. Donahoo W, Wyatt HR, Kriehn J, Stuht J, Dong F, Hosokawa P, et al. Dietary fat increases energy intake across the range of typical consumption in the United States. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Jan;16(1):64-9.
80. Drappatz J, Khwaja OS, Neovius M, Sarco DS. Growth in Children with ADHD Treated with Stimulant Medications: A Meta-Analysis. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Poster Session III*, 2006, 4885.458.
81. Drtílková I, Hrdlička M, Paclt I. Hyperkinetické poruchy u dětí. In: Raboch J, Anders M, Praško J, Hellerová P (eds). *Psychiatrie: Doporučené postupy psychiatrické péče II*. 1. vyd. Praha, Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2006, s. 141–149.
82. Drtílková I. Současný pohled na hyperkinetickou poruchu/ADHD a nové možnosti její léčby. *Lékařské listy.* 2008.16

83. Drtílková I. Účinnost nestandardních postupů léčby u dětí s ADHD. *Čes a slov Psych*, 2003; 99, 6: 317 - 323.
84. Drtílková I. *Hyperaktivní dítě: Vše, co potřebujete vědět o dítěti s hyperkinetickou poruchou (ADHD)*. Praha: Galén. 2007.
85. DSM-IV Sourcebook. American Psychiatric Association. 1994.
86. Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack HG, Steenhuis MP, Minderaa RB, Buitelaar JK, Kahn RS, van Engeland H. Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol. Psychiatry*, 2005,10, 678–685
87. 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.
88. Emond V, Joyal C, Poissant H: [Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. *Encephale* 2009, 35:107-114.
89. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 994–1009.
90. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2010, 33(1), 159-80.
91. Faraone SV, Pucci M, Coghil D. Pharmacotherapy for Attention-deficit Hyperactivity disorder. *Eur Psych Review* 2009, 2:42-52.
92. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T* 2009, 34:678-694.
93. Faraone S, Giefer, E. Long-Term Effects of Methylphenidate Transdermal Delivery System Treatment of ADHD on Growth. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry*, 2007, 46, 1138-1147.
94. Faraone SV, Biederman J, Morley C, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2008, 47, 994-1009.
95. Fassbender C, Schweitzer JB, Cortes CR, Tagamets MA, Windsor TA, Reeves GM, Gullapalli R. Working memory in attention deficit/hyperactivity disorder is characterized by a lack of specialization of brain function. *PLoS One*. 2011;6(11):e27240. Epub 2011 Nov 10.
96. Fassbender C, Schweitzer JB. Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clinical Psychology Review*, 2006, 26, 445-65.
97. Fisher SE, Francks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ et al., 2002. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 1183–1196.
98. Fliers E, Rommelse N, Vermeulen SH, Altink M, Buschgens CJ, Faraone SV, Sergeant JA, Franke B, Buitelaar JK. Motor coordination problems in children and adolescents with ADHD rated by parents and teachers: effects of age and gender. *J Neural Transm*. 2008;115(2):211-20. Epub 2007 Nov 12
99. Franke B, Vasquez AA, Johansson S, Hoogman M, Romanos J, Boreatti-Hummer A, Heine M, Jacob CP, Lesch KP, Casas M, et al: Multicenter Analysis of the SLC6A3/DAT1 VNTR Haplotype in Persistent ADHD Suggests Differential

- Involvement of the Gene in Childhood and Persistent ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2009, 35(3):656-64.
100. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum. Genet.* 2009.
 101. Friedmann N, Thomas J, Carr R, Elders J, Ringhdahl J, Roche A. Effect on growth in pemoline-treated children with attention deficit disorder. *American Journal of Diseases of Children*, 1981, 135, 329-332.
 102. Froehlich TE, McGough JJ, Stein MA. Progress and promise of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacogenetics. *CNS Drugs*. 2010 Feb 1;24(2):99-117.
 103. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012 Mar;169(3):264-72.
 104. Gesell A, Amatruda CS. *Developmental diagnosis* (2nd ed.). New York: Hoeber Publishing Co. 1947
 105. Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Jun;931:33-49.
 106. Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. A twin study of the etiology of comorbidity: attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992 Mar;31(2):343-8.
 107. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a metaanalytic review. *Hum. Genet.* 2009.
 108. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126 (1): 51-90.
 109. Greco SJ, Bryan KJ, Sarkar S, Zhu X, Smith MA, Ashford JW, Johnston JM, Tezapsidis N, Casadesus G. Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(4):1155-67.
 110. Gremillion ML, Martel MM. Semantic Language as a Mechanism Explaining the Association between ADHD Symptoms and Reading and Mathematics Underachievement. *J Abnorm Child Psychol*. 2012 Jun 2. [Epub ahead of print]
 111. Gruber R, Joobar R, Grizenko N, Leventhal BL, Cook EH Jr, Stein MA. Dopamine transporter genotype and stimulant side effect factors in youth diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Jun;19(3):233-9.
 112. Guerrieri R, Nederkoorn C, Jansen A. The interaction between impulsivity and a varied food environment: its influence on food intake and overweight. *International Journal of Obesity* 2008;32(4):708–14.
 113. Guerrieri R, Nederkoorn C, Schrooten M, Martijn C, Jansen A. Inducing impulsivity leads high and low restrained eaters into overeating, whereas current dieters stick to their diet. *Appetite*. 2009 Aug;53(1):93-100.
 114. Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J. Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004 Winter;14(4):564-74.
 115. Hauser P, Soler R, Brucker-Davis F, Weintraub BD. Thyroid hormones correlate with symptoms of hyperactivity but not inattention in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1997 Feb;22(2):107-14.

116. Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, et al. 2006. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol. Psychiatry* 11, 196–205.
117. Heinz A, Smolka MN. The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*. 2006;17(3):359-67.
118. Hort V. et al. *Dětská a adolescentní psychiatrie*. Praha, Portál, 2000.
119. Hrdlička M. Postavení atomoxetinu v léčbě hyperkinetické poruchy u dětí a adolescentů. *Čes. a slov. Psychiat.*, 103, 2007, No. 5, pp. 230–239.
120. Hubel R, Jass J, Marcus A, Laessle RG. Overweight and basal metabolic rate in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eat Weight Disord*. 2006 Sep;11(3):139-46.
121. Husárová V, Ondrejka I. ADHD: Stále vela otázok. *Čes a slov Psychiatr* 2012;108(3): 131 -13.
122. İşeri E, Kiliç BG, Senol S, Karabacak NI. Effects of methylphenidate on leptin and appetite in children with attention-deficit hyperactivity disorder: an open label trial. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007 Jan-Feb;29(1):47-52.
123. Itoi K, Sugimoto N. The brainstem noradrenergic systems in stress, anxiety and depression. *J Neuroendocrinol*. 2010 May;22(5):355-61. Epub 2010 Feb 20.
124. Jensen PS. Review: methylphenidate and psychosocial treatments either alone or in combination reduce ADHD symptoms. *Evidence-Based Mental Health*, 2009, 12, 783-800.
125. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, March JS, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Pelham WE, Severe JB, Swanson JM, Wells KC, Wigal T, Vitiello B. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 Feb;40(2):147-58.
126. Jiang SD, He M, Qian YP, Wang DX, Zhang Y, Li F, Tian HJ, Xin RE, Tang G, Wu XD. [Genome-wide search for linkage to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on the X chromosome]. *Yi Chuan*, 2006, 28, 26–30.
127. Joobar R, Grizenko N, Sengupta S, et al. Dopamine transporter 30-UTR VNTR genotype and ADHD: a pharmaco-behavioural genetic study with methylphenidate. *Neuropsychopharmacology* 2007 Jun; 32 (6): 1370-6.
128. Joseph J. Not in Their Genes: A Critical View of the Genetics of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Developmental Review* 20, 539–567 (2000)
129. Kadziela-Olech H, Piotrowska-Jastrzebska J. The duration of breastfeeding and attention deficit hyperactivity disorder. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2005;50:302-6.
130. Kaiser NM, Hoza B, Hurt E. MA. Multimodal treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2008, 8, 1573-83.
131. Kalachnik JE, Sprague RL, Sleator EK, et al. Effect of methylphenidate hydrochloride on stature of hyperactive children. *Developmental Medicine Child Neurology*, 1982, 24, 586–95.
132. Karatekin C, Markiewicz SW, Siegel MA. A preliminary study of motor problems in children with attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Perceptual and Motor Skills*, 2003, 97(3,Pt2), 1267-1280.
133. Karlberg J. Modelling of human growth. *Universitas Regia Gochoburgensis, Goteborg*. 1987.

134. Kereszturi E, Tarnok Z, Bognar E, et al. Catechol-Omethyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008 Jan 23; 147B (8): 1431-5.
135. Kerlinger FN, Lee HB. *Foundations of Behavioral Research*. Harcourt College Publishers. 2000. 890.
136. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):716-23.
137. Kessler RC, Green JG, Adler LA, Barkley RA, Chatterji S, Faraone SV, Finkelstein M, Greenhill LL, Gruber MJ, Jewell M, Russo LJ, Sampson NA, Van Brunt DL. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Nov;67(11):1168-78.
138. Kim JW, Biederman J, Arbeitman L, Fagerness J, Doyle AE, Petty C, Perlis RH, Purcell S, Smoller JW, Faraone SV, Sklar P. Investigation of variation in SNAP-25 and ADHD and relationship to co-morbid major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Sep 5;144B(6):781-90.
139. King et al. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and the Stress Response. *Journal of Biological Psychiatry* 1998; 44: 73-74.
140. Klein RG, Landa B, Mattes JA, et al. Methylphenidate and growth in hyperactive children. A control-led withdrawal study. *Archives of General Psychiatry*, 1988, 45, 1127–30.
141. Klimkeit EI, Sheppard DM, Lee P, Bradshaw JL. Bimanual coordination deficits in attention Deficit/Hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2004, 26(8), 999-1010.
142. Knouse LE, Cooper-Vince C, Sprich S, Safren S. Recent developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2008 October; 8(10): 1537–1548.
143. Kooistra L, Crawford S, Dewey D, Cantell M, Kaplan BJ. Motor correlates of ADHD: contribution of reading disability and oppositional defiant disorder. *J Learn Disabil*. 2005 May-Jun;38(3):195-206.
144. Kopecková M, Paclt I, Petrásek J, Pacltová D, Malíková M, Zagatová V. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6-10 age. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008 Apr;29(2):246-51.
145. Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, Ebeling H, Smalley SL, McGough JJ, Hartikainen AL, Järvelin MR. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003 Jul;42(7):826-33.
146. Kovács-Nagy R, Hu J, Rónai Z, Sasvári-Székely M. Neuropsychopharmacol Hung. 2009 Jun;11(2):89-94. SNAP-25: a novel candidate gene in psychiatric genetics.
147. Krain AL, Castellanos FX: Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006, 26:433-444.
148. Kramer JR, Loney J, Ponto LB, et al. Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2000, 39, 517–24.

149. Krásničanová H, Lesný P, Vybrané kapitoly (Základní antropologická data). In: Komárek V, Zumrová A, et al.: Dětská neurologie. Galén 2000, p.168-173.
150. Kratochvil CJ, Egger H, Greenhill LL, McGough JJ. Pharmacological management of preschool ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 115–118.
151. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, Greenhill LL: Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008, 2:25.
152. Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006, 45, 919-27.
153. Kreppner JM, O'Connor TG, Rutter M; English and Romanian Adoptees Study Team. Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? *J Abnorm Child Psychol*. 2001 Dec;29(6):513-28.
154. Kuzelova H, Ptacek R, Macek M. The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders: review of current literature. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010 Feb 16;31(1):5.
155. Laakso A, Pohjalainen T, Bergman J et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15 (6): 387-391.
156. Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry*. 2007 Jun 20;7:26.
157. Laufer MW, Denhoff E, Solomons G. Hyperactive Impulse Disorder in Children's Behaviour Problems. *Psychosomatic Medicine*, 1957, 19, 38-49.
158. Levy F. Dopamine vs noradrenaline: inverted-U effects and ADHD theories. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Feb;43(2):101-8.
159. Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York: Oxford University Press.
160. Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B, Faraone SV, 2006. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 141B, 126–129.
161. Lisska MC, Rivkees SA. Daily methylphenidate use slows the growth of children: a community based study. *Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism*, 2003, 16, 711-8.
162. Loo SK, Fisher SE, Francks C, Ogdie MN, MacPhie IL et al., 2004. Genome-wide scan of reading ability in affected sibling pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: unique and shared genetic effects. *Mol. Psychiatry* 9, 485–493.
163. Luders E, Narr KL, Hamilton LS, Phillips OR, Thompson PM, Valle JS, Del'Homme M, Strickland T, McCracken JT, Toga AW, Levitt JG: Decreased callosal thickness in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009, 65:84-88.
164. Maidment I D. Efficacy of stimulants in adult ADHD. *Annals of Pharmacotherapy* 2003; 37(12): 1884-1890., Ickowicz A, Schachar R. Stimulant

- treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 May;43(5):559-67.
165. Malá E. ADHD – symptom a pohlaví. *Čes. a slov. Psychiat.*, 104, 2008, No. 4, pp. 172–179
166. Malá E. Hyperkinetické poruchy. *Pediatric pro praxi*. 2002/1. 14-17.
167. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res*. 2000, 95, 9–23.
168. Matějček Z. Poznámka k evolučnímu pohledu na syndrom ADHD. *Psychiatrie pro praxi*. 2003, 3, 131-133.
169. Mattes JA, Gitelmann R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Archives of General Psychiatry*, 1983, 40, 317-21.
170. Mattison DR, Plant TM, Lin HM, Chen HC, Chen JJ, Twaddle NC, Doerge D, Slikker W Jr, Patton RE, Hotchkiss CE, Callicott RJ, Schrader SM, Turner TW, Kesner JS, Vitiello B, Petibone DM, Morris SM. Pubertal delay in male nonhuman primates (*Macaca mulatta*) treated with methylphenidate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Sep 27;108(39):16301-6. Epub 2011 Sep 19.
171. McAfee AT, Holdridge KC, Johannes CB, Horn-buckle K, Walker AM. The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Current Drug Safety*, 2008, , 123-31.
172. McGough J, McCracken J, Swanson J, et al. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 Nov; 45 (11): 1314-22.
173. McGough J, McCracken J, Swanson J, Riddle M, Kollins S, Greenhill L, Abikoff H, Davies M, Chuang S, Wigal T, Wigal S, Posner K, Skrobala A, Kastelic E, Ghuman J, Cunningham C, Shigawa S, Moyzis R, Vitiello B. Pharmacogenetics of methylphenidate response in preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Nov;45(11):1314-22.
174. Michelson D, Allen AJ, Busner J et al.: Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 1896–1901.
175. Mick E, Wozniak J, Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, 2009. Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children. *BMC Psychiatry* 9, 2.
176. Miller SR, Miller CJ, Bloom JS, Hynd GW, Craggs JG. Right hemisphere brain morphology, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) subtype, and social comprehension. *J Child Neurol*. 2006 Feb;21(2):139-44.
177. Millichap JG. Millichap M. Letter: Growth of hyperactive children. *The New England Journal of Medicine*, 1975, 292, 1300.
178. Millichap JG. Growth of Hyperactive Children Treated with Methylphenidate. *Journal of Learning Disabilities*, 1978, 11, 567-570.
179. Mills S, Langley K, Van den Bree M, Street E, Turic D, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A. No evidence of association between Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and performance on neuropsychological tasks in children with ADHD: A case-control study. *BMC Psychiatry*. 2004; 4: 15.

180. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, Epstein JN, Hoza B, Hechtman L, Abikoff HB, et al: The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009, 48:484-500.
181. Moon DS, Paik JW, Cho A., Kim JW, Kim EJ, Chung JH. Association of schizophrenia and dopamine b-hydroxylase (DBH) polymorphism in Korean population. *European Neuropsychopharmacology* 20:220–221, 2010.
182. Mostofsky SH, Newschaffer C J, Denckla, MB. Overflow movements predict impaired response inhibition in children with ADHD. *Perceptual and Motor Skills*, 2003, 97(3,Pt2), 1315-1331.
183. Moungrnoi F, Maipang P. Long-Term Effects of Short-Acting Methylphenidate on Growth Rates of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder at Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 (Suppl. 3); S158-S163
184. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 2004, 113, 762–9.
185. Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav. Brain Res.* 2002.
186. Mulligan A, Anney RJ, O'Regan M, Chen W. et al. Autism symptoms in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: a familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2009, 39, 197–209.
187. Munden A, Arcelus J. Poruchy pozornosti a hyperaktivita. Portál, Praha 2002
188. Nazar BP, Pinna CM, Coutinho G, Segenreich D, Duchesne M, Appolinario JC, Mattos P. Review of literature of attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid eating disorders. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008 Dec;30(4):384-9.
189. Nigg J, Nikolas M, Friderici K, Park L, Zucker RA. Genotype and neuropsychological response inhibition as resilience promoters for attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder under conditions of psychosocial adversity. *Dev Psychopathol.* 2007 Summer;19(3):767-86.
190. NIMH, National Institute of Health. Statistics. 1999.
191. Nobile M, Rusconi M, Bellina M, Marino C, Giorda R, Carlet O, Vanzin L, Molteni M, Battaglia M. COMT Val158Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10-14. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Nov.
192. Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J et al., 2004. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 661–668.
193. Ogdie MN, Macphie IL, Minassian SL, Yang M et al., 2003. A genomewide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 1268–1279.
194. Ouellet-Morin I, Wigg KG, Feng Y, Dionne G, Robaey P et al., 2008. Association of the dopamine transporter gene and ADHD symptoms in a Canadian population-based sample of same-age twins. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 1442–1449.

195. Paclt I, Drtilkova I, Kopeckova M, Theiner P, Serý O, Cermakova N. The association between TaqI A polymorphism of ANKK1 (DRD2) gene and ADHD in the Czech boys aged between 6 and 13 years. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(1):131-6.
196. Paclt I, Ptáček R, Florian J. *Hyperaktivita*. Praha: Vzdělávací institut ochrany dětí. 2006.
197. Paclt, I. a kol. (2007). *Hyperkinetická porucha a poruchy chování*. Praha: Grada.
198. Paclt I, Florian J. *Psychofarmakologie dětského věku*. Grada, Praha 1998.
199. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996 Mar;35(3):264-72.
200. Pliszka SR: The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005, 57:1385-1390.
201. Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, Watson MA. Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006, 45 (5), 520-6.
202. Polanczyk G, Faraone SV, Bau CH, Victor MM, Becker K, Pelz R, Buitelaar JK, Franke B, Kooij S, van der Meulen E, Cheon KA, Mick E, Purper-Ouakil D, Gorwood P, Stein MA, Cook EH Jr, Rohde LA. The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Dec 5;147B(8):1419-24.
203. Polanczyk G, Zeni C, Genro JP, et al. Association of the adrenergic alpha2A receptor gene with methylphenidate improvement of inattentive symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007 Feb; 64 (2): 218-24.
204. Polanczyk G, Faraone SV, Bau CH, Victor MM, Becker K, Pel R, et al. The impact of individual and methodological factors in the variability of response to methylphenidate in ADHD pharmacogenetic studies from four different continents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Dec 5;147B(8):1419-24
205. Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse.* 1995;7(3):373-8.
206. Poulton A, Nanan R. Stimulant medications and growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009 May;48(5):574-6; author reply 276.
207. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion: a review. *Arch. Dis. Child.*, 2005; 90, 801-806.
208. Poulton A. Effect of long-term treatment with stimulant medication on growth? *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007, 46, 305-6.
209. Poulton AS. Nanan R. Prior treatment with stimulant medication: a much neglected confounder of studies of growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2008, 18, 385-7.
210. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Jun;28(3 Suppl 2):S39-45.

211. Ptáček R, Kuželová H, Paclt I, Žukov I. Vliv medikace na antropometrické charakteristiky dětí s ADHD. *Čes slov Psychiatr*, 2008; 104, 8: 415-419.
212. Ptáček R, Raboch J, Purper-Ouakil D, Wohl M, Orejarena S, Cortese S, Boni C, Asch M, Mouren MC, Gorwood P. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec 5;147B(8):1425-30.
213. Ptáček R, Kuželová H, Paclt I, Žukov I, Fischer S. Somatic and Endocrinological Changes in non Medicated ADHD Children. *Prague Med Rep*, 2009a, 110(1), 25–34.
214. Ptáček R, Kuželová H, Paclt I. ADHD and growth: Anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Med Sci Monit*. 2009b, 15(12), 595-9.
215. Ptáček R, Kuželová H, Paclt I, Žukov I, Fischer S. Anthropometric changes in nonmedicated ADHD boys. *Neuroendocrinol Lett*, 2009c, 30(3), 377.
216. Ptáček R, Kuželová H, Macek M Jr. Farmakogenetika ADHD. *Čes a slov Psychiatr* 2010;106(4): 226 -229.
217. Purdie N, Hattie J, Carroll A. 'A Review of the Research on Interventions for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: What Works Best?', *Review of Educational Research*, 2002, 72(1): 61–99.
218. Purper-Ouakil D, Wohl M, Mouren MC, Verpillat P, Ades J, Gorwood P. "Meta-analysis of family-based association studies between the dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder." *Psychiatr Genet*, 2005, 15(1): 53-9.
219. Purper-Ouakil, D., Wohl, M., Orejarena S, Cortese S, Boni C, Asch M, Mouren MC, Gorwood P. Pharmacogenetics of methylphenidate response in attention deficit/hyperactivity disorder: association with the dopamine transporter gene (SLC6A3). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Dec 5;147B(8):1425-30.
220. Quinn PO. Attention-deficit/hyperactivity disorder and its comorbidities in women and girls: an evolving picture. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Oct;10(5):419-23.
221. Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, Basile VS, Beitchman J, Kennedy JL. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 2003, 8, 98–102.
222. Rao JK, Julius JR, Breen TJ, Blethen SL. Response to Growth Hormone in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effects of Methylphenidate and Pe-moline Therapy. *Pediatrics*, 1998, 102, 497-500.
223. Reda MM, El-Hadidy E. Serum leptin in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Middle East Current Psychiatry*: January 2011 - Volume 18 - Issue 1 - p 1–5
224. Roman T, Rohde LA, Hutz MH.. Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(2):83-92.
225. Roman T, Szobot C, Martins S, et al. Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics* 2002 Aug; 12 (6): 497-9.
226. Roman T, Polanczyk GV, Zeni C, Genro JP, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence of the involvement of alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in inattentive dimensional scores of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 2006, 11, 8–10.

227. Roman, T., Rohde, L., A., Hutz, M., H.: Polymorphisms of the dopamine transporter gene: influence on response to methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(2):83-92.
228. Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Is the alpha-2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention deficit/hyperactivity disorder? *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2003, 120B, 116–120.
229. Romanos M, Freitag C, Jacob C, Craig DW, Dempfle A et al., 2008. Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Mol. Psychiatry* 13, 522–530.
230. Rose SR, Reeves G, Gut R, Germak J. Impact of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Treatment on Response to Growth Hormone Therapy (GHT). *Pediatric Academic Societies (PAS) and Asian Society for Pediatric Research 2011 Annual Meeting: Abstract 1402.24.* Presented April 30, 2011.
231. Roth RM. Saykin AJ. Executive dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive and neuroimaging findings. *The Psychiatric Clinics of North America*, 2004, 27, 83-96.
232. Rubia K, Cubillo A, Woolley J, Brammer MJ, Smith A. Disorder-specific dysfunctions in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to patients with obsessive-compulsive disorder during interference inhibition and attention allocation. *Hum Brain Mapp.* 2011 Apr;32(4):601-11.
233. Rubino IA, Frank E, Croce Nanni R, Pozzi D, Lanza di Scalea T, Siracusano A. A Comparative study of Axis I Antecedents before age 18 of unipolar depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychopathology*, 2009, 42, 325–332.
234. Safer D J, Allen RP, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *The New England Journal of Medicine*, 1972, 287, 217-220.
235. Sagvolden T, Russell VA, Aase H, Johansen EB, Farshbaf M. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 2005, 57, 1239–1247.
236. Sales A. ‘Substance Abuse and Disability’, *Substance Abuse and Counseling. A Perspective.* ERIC document reproduction service, no. 440352. 2000.
237. Satterfield JH, Cantwell DP, Schell A, Blaschke T. Growth of hyperactive children treated with methylphenidate. *Archives of General Psychiatry*, 1979, 36, 212-217.
238. Sasaluxnanon C, Kaewpornsawan T. Risk factor of birth weight below 2,500 grams and attention deficit hyperactivity disorder in Thai children. *J Med Assoc Thai.* 2005 Nov;88(11):1514-8.
239. Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovich L, Shepherd E, Arnsten AF, Cohen DJ, Leckman JF: A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001, 158:1067-1074.
240. Schertz M, Adesman AR, Alfieri NE, Bienkowski RS. Predictors of weight loss in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with stimulant medication. *Pediatrics*, 1996, 98, 4 (1), 763-9.
241. Schmitz M, Denardin D, Silva TL, Pianca T, Roman T, Hutz MH, Faraone SV, Rohde LA. Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry.* 2006 Nov 15;60(10):1028-33.

242. Schoechlin C, Engel RR. Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis of empirical data. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20(6):727-44.
243. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH. Marker gene polymorphisms in hyperkinetic disorder: predictors of clinical response to treatment with methylphenidate? *Neurosci Lett* 2001 Nov 2; 313 (1-2): 45-8.
244. Setoodeh A, Teleffson S. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Growth. *Iranian Journal of Pediatrics*, 2007, 17, 183-187.
245. Shashank V, Joshi, MD. ADHD, Growth Deficits, and Relationships to Psychostimulant Use Pediatrics in Review. Henry M. Adam, MD, Editor, *In Brief*, 2002, 23, 67-68.
246. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104:19649-19654
247. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J: Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:540-549.
248. Shaw P, Rabin C: New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging. *Curr Psychiatry Rep* 2009, 11:393-398.
249. Sheehan K, Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z, 2005. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD. *Mol. Psychiatry* 10, 944–949.
250. Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R: White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: A diffusion tensor imaging study. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(9):2757-65a.
251. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *J Dev Behav Pediatr.* 2007 Apr;28(2):82-91.
252. Smith BH, Molina BSG, Pelham, WE. The clinically meaningful link between alcohol and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcohol, Health, and Research World*, 2002, 26(2), 122–129.
253. Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE., Fagerness J, Perlis RH, Sklar P, Faraone SV. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol. Psychiatry*, 2006, 59, 460–467.
254. So CY, Leung PW, Hung SF. Treatment effectiveness of combined medication/behavioural treatment with chinese ADHD children in routine practice. *Behaviour Research Therapy*, 2008, 46, 983-92.
255. Solanto, M. V., Arnsten, A. F. T. & Castellanos, F. X. in *Stimulant Drugs and ADHD: Basic and Clinical Neuroscience* (eds Solanto, M. V., Arnsten, A. F. T. & Castellanos, F. X.) 355–379 (Oxford Univ. Press, New York, 2001).
256. Soldin OP, Nandedkar AK, Japal KM, Stein M, Mosee S, Magrab P, Lai S, Lamm SH. Newborn thyroxine levels and childhood ADHD. *Clin Biochem.* 2002 Mar;35(2):131-6.
257. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Guite J, Harding M. ADHD and thyroid abnormalities: a research note. *J Child Psychol Psychiatry.* 1995 Jul;36(5):879-85.

258. Spencer T.J. Neurobiology and genetics of ADHD in adults. *CNS Spectr* Sep 2008; 13(9 Suppl 13):5-7, 1.
259. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Lerner M, Cooper KM, Zimmerman B; Concerta Study Group. Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 May;45(5):527-37.
260. Spencer TJ, Heiligenstein JH, Biederman J, et al.: Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 63, 2002, pp.1140–1147.
261. Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. Growth deficits in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 1998, 102, 501-506.
262. Stark R, Bauer E, Merz CJ, Zimmermann M, Reuter M, Plichta MM, Kirsch P, Lesch KP, Fallgatter AJ, Vaitl D, Herrmann MJ. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia*. 2011 Feb;49(3):426-34. Epub 2010 Dec 14.
263. Stein MA, Waldman ID, Sarampote CS, et al. Dopamine transporter genotype and methylphenidate dose response in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology* 2005 Jul; 30 (7): 1374-82.
264. Stein MA, Weiss RE. Thyroid function tests and neurocognitive functioning in children referred for attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Apr;28(3):304-16.
265. Serman MB. 'EEG Markers for Attention Deficit Disorder: Pharmacological and Neurofeedback Applications', *Child Study Journal* 2000, 30(1): 1–24.
266. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet*. 1902;1:1008–1012.
267. Stevenson J, Pennington BF, Gilger JW, DeFries JC, Gillis JJ. Hyperactivity and spelling disability: testing for shared genetic aetiology. *J Child Psychol Psychiatry*. 1993 Oct;34(7):1137-52.
268. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures". *The Lancet*, 1902;1:1008-1012.
269. Strauss AA, Lehtinen LE. *Psychopathology and education of the brain-injured child*. New York: Grune and Stratton, 1947, pp. 206.
270. Strimas R, Davis C, Patte K, Curtis C, Reid C, McCool C. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder, overeating, and body mass index in men. *Eat Behav*. 2008 Dec;9(4):516-8. Epub 2008 Aug 8.
271. Sund AM, Zeiner P. Does extended medication with amphetamine or methylphenidate reduce growth in hyperactive children? *Nordic Journal of Psychiatry*, 2002, 56, 53–7.
272. Swanson J, Greenhill LL, Wigal T, Kollins SH., Stehli-Nguyen A, Davies, M, at al. and the PATS Group. Stimulant-Related Reductions of Growth Rates in the PATS. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006, 45, 1304-13.
273. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit Hyperactivity Disorder and Hyperkinetic Disorder. *The Lancet*, 1998, 351, 429-433.
274. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 2013 Jan;54(1):3-16. doi: 10.1111/j.1469-7610.2012.02611.x. Epub 2012 Sep 11.

275. Tharoor H, Lobos EA, Todd RD, et al. Association of dopamine, serotonin, and nicotinic gene polymorphisms with methylphenidate response in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008 Jun 5; 147B (4): 527-30.
276. Tharoor H, Lobos EA, Todd RD, et al.: Association of dopamine, serotonin, and nicotinic gene polymorphisms with methylphenidate response in ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008 Jun 5; 147B (4): 527-30.
277. Toren P, Karasik A, Eldar S, Wolmer L, Shimon I, Weitz R, Inbar D, Koren S, Pariente C, Reiss A, Weizman R, Laor N. Thyroid function in attention deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res.* 1997 May-Jun;31(3):359-63.
278. Vágnerová M. *Vývojová psychologie I.* Praha: Karolinum, 2005. 467 s. ISBN 80-246-0956-8.
279. Vaidya CJ. Stollstorff, M. Cognitive neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: current status and working hypotheses. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 2008, 14, 261-7.
280. van West D, Claes S, Deboutte D. Differences in hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning among children with ADHD predominantly inattentive and combined types. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2009) 18:543-553.
281. Verdejo-Garcia A, Bechara A, Recknor EC, Perez-Garcia M. Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems. *Drug and Alcohol Dependence* 2007;91(2-3):213-9.
282. Viegnerová J, Riedlová J, Bláha P. *Program Růst CZ, Manuál.* Praha: SZÚ. 2005.
283. Viggiano D, Grammatikopoulos G, Sadile AG. A morphometric evidence for a hyperfunctioning mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav. Brain Res.* 130,181-189 (2002).
284. Vincent J, Varley CK, Leger P. Effects of methylphenidate on early adolescent growth. *The American Journal of Psychiatry*, 1990, 147, 501-2.
285. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS: Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, 57:1410-1415.
286. Walitza S, Renner TJ, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer C, et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptofan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol. Psychiatry*, 2005, 10, 1126-1132.
287. Waring ME, Lapane KL. Overweight in Children and Adolescents in Relation to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results From a National Sample. *Pediatrics* 2008; 122(1): 1-6.
288. Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2009 Nov;17(6):408-25.
289. Webster-Stratton C, Reid MJ, Hammond, M. Social skills and problem solving training for children with early-onset conduct problems: who benefits? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2001, 42, 943-952.
290. Weiss RE, Stein MA, Trommer B, Refetoff S. Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function. *J Pediatr.* 1993 Oct;123(4):539-45.
291. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008,28:S46-53.

292. Winsberg BG, Comings DE. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 Dec; 38 (12): 1474-7.
293. Winsberg BG, Comings D.E. Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 Dec; 38 (12): 1474-7.
294. Yan T, McQuillin A, Thapar A, Asherson P, Hunt S, Stanford S, Gurling H, 2009. NK1 (TACR1) receptor gene ‘knockout’ mouse phenotype predicts genetic association with ADHD. *J. Psychopharmacol*
295. Yang L, Wang YF, Li J, et al. Association of norepinephrine transporter gene with methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004 Sep; 43 (9): 1154-8.
296. Zachor DA, Roberts AW, Hodgens JB, Isaacs JS, Merrick J. Effect of long-term psychostimulant medication on growth of children with ADHD. *Research of Developmental Disabilities*, 2006, 27, 162-74.
297. Zimetkin A, Rapoport JL, Murphy DL, Linnoila M, Ismond D. Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors. I. Clinical efficacy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1985, 42, 962–966.
298. Zeni CP, Guimaraes AP, Polanczyk GV, et al. No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007 Apr 5; 144 (3): 391-4.
299. Zeni CP, Guimaraes AP, Polanczyk GV, et al. No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007 Apr 5; 144 (3): 391-4.
300. Zhang HB, Wang YF, Li J, Wang B, Yang L. Association between dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder complicated with disruptive behavior disorder. [Article in Chinese] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2005 Jan; 43(1):26-30.
301. Zhang H, Du M, Zhuang S, Liu M. Influence of methylphenidate on growth of school age children with attention deficit hyperactivity disorder. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. Chinese Journal of Pediatrics. 2005, 43, 723-5.
302. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, et al. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008a, 147B, 1481–1487.
303. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC et al.. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008b, 147B, 1392–1398.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Obrázky

Obrázek 2.1 Karlbergův model růstu (Riegrová a Ulbrichová, 1998)	116
Obrázek 3.1 Percentilový graf tělesné výšky pro chlapce od 3 do 18-ti let.....	119
Obrázek 3.2 Vztah percentilů a hodnoty SD-skóre.....	120
Obrázek 3.3: Hmotnostně výškový poměr.....	123
Obrázek 3.4: Percentilový graf hodnot BMI	124
Obrázek 3.5 Tloušťka suprailiackální kožní řasy, chlapci, 3 - 18 r.....	125
Obrázek 3.6 Střední obvod paže, chlapci, 2 - 18 r., CAV 1991	126

Tabulky

Tabulka 1: Přehled častých komorbidit ADHD a jejich symptomů (podle Dudová, Hrdlička, 2003; Spencer et al., 2002)	33
Tabulka 2 Aktivita hypotalamo-pituitární-adrenokortikální osy a ADHD (podle Frindik, 2009)..	47
Tabulka 3: Srovnání studií sledujících tělesné parametry u dětí s ADHD	67
Tabulka 4: Srovnání studií sledujících vliv medikace na tělesné parametry	70
Tabulka 5: Vliv růstového hormonu na růst u ADHD (podle Frindik, 2009).....	74
Tabulka 6: Úrovně podpory metod léčby u ADHD (dle American Academy of Pediatrics mental health).....	94
Tabulka 7: Porovnání běžných nežádoucích účinků u léčiv používaných u ADHD	101
Tabulka 8: Asociace mezi odpovědí na léčbu a genetickými variantami	103
Tabulka 9 Výpočet velikosti potřebného minimálního vzorku	136
Tabulka 10: Power analýza pro dosažený rozsah vzorku.....	136
Tabulka 11: Počty probandů ve skupinách	138
Tabulka 12: Popisná statistika celého sledovaného souboru	139
Tabulka 13: Srovnání významných tělesných rozměrů u medikovaných a nemedikovaných dětí s ADHD	140
Tabulka 14: ANOVA celého sledovaného souboru	140
Tabulka 15: Srovnání jednotlivých skupin	141
Tabulka 16: Počty probandů ve skupinách	151
Tabulka 18: Základní charakteristiky – porodní délka a porodní hmotnost u obou skupin sledovaných dětí.....	151
Tabulka 19: Počet hodin týdně strávených sportem	153
Tabulka 20: Počet hodin týdně strávených u televize nebo počítače	153
Tabulka 21: Počet denních jídel u dětí s ADHD a kontrolní skupiny (uvedeno v %).....	155
Tabulka 22: Druh přijímaných tekutin během dne u dětí s ADHD a kontrolní skupiny (uvedeno v %)	156
Tabulka 23: Příjem ovoce a zeleniny (uvedeno v %).....	157
Tabulka 24: Délka kojení (uvedeno v %)	158

Grafy

Graf 1: Rozdíly v tělesné hmotnosti u sledovaných skupin	142
Graf 2: Rozdíly v tělesné výšce u sledovaných skupin	143
Graf 3: Procento výskytu porodu císařským řezem mezi sledovanými skupinami.....	152
Graf 4: Počet hodin týdně strávených u televize nebo počítače	154

Graf 5: Vynechávané jídlo během dne u sledovaných skupin (v %)	155
Graf 6: Častější jídlo během dne u sledovaných skupin	156
Graf 7: Druh přijímaných tekutin během dne u dětí s ADHD a kontrolní skupiny (uvedeno v %)	157
Graf 8: Příjem ovoce a zeleniny u sledovaných skupin (uvedeno v %)	158
Graf 9: Délka kojení dětí s ADHD a dětí kontrolních	159

Přílohy

Dotazník pro rodiče a děti

Seznam publikací

Dotazník pro rodiče a dětiÚdaje o dítěti:

Jméno a příjmení dítěte:	
Datum narození:	

Nehodící se možnosti škrtněte, zakroužkujte odpovídající odpovědi.

Pokud je požadován bližší popis, napište jej vedle.

Porodní délka (cm):	
Porodní hmotnost (g):	
Nastaly během těhotenství nějaké komplikace?	NE – ANO (<i>pokud ano, tak vypište jaké</i>)
Typ porodu:	
Porodní a poporodní komplikace:	NE – ANO (<i>vypište jaké</i>)
Délka kojení:	méně než 1 měsíc - méně než 3 m. - méně než 6 m. - více než 6 m.
Příkrmování od:	
Počet sourozenců a pořadí narození dítěte:	Sourozenců: Pořadí:
Psychomotorický vývoj (sedání, lezení, chůze, žvatlání apod.):	Spíš dříve – v normě – opoždění (<i>pokud opožděné, tak v čem?</i>)
Probíhala RHB, logopedie či jiná intervence?	NE – ANO (<i>jaká?</i>)
Trpí dítě závažným onemocněním? (astma, alergie, nemoc pohybového ústrojí apod):	NE – ANO (<i>jakým?</i>)
Utrpěl vážný úraz a v jakém věku?:	NE – ANO věk:
Kolikrát denně jí:	
Snídá?:	NE – ANO
Svačí ve škole?:	NE – ANO
Obědvá?:	NE – ANO
Svačí odpoledne?:	NE – ANO
Večeří?:	NE – ANO
Jí ještě něco mimo uvedená jídla?	NE – ANO
Kde obědvá?:	Školní jídelna – doma – ve fast foodu – jinde
Pije ve škole?:	NE – ANO
Co nejčastěji pije?:	Voda – mléko – čaj - sladké limonády – džusy

Drží dietu?	NE – ANO
Které druhy potravin zcela vynechává z jídelníčku?: <i>(vypište)</i>	<i>(Mléčné výrobky, tuky, sladkosti apod.)</i>
Má chuť k jídlu?:	NE – ANO
Je vybíravé?:	NE – ANO
Jak často jí ovoce a zeleninu?:	Denně – alespoň 1x týdně – méně často
Jakou tělesnou aktivitu provozuje?:	Ve škole a pohyb s kamarády (s rodinou) <input type="checkbox"/> Ve škole a v klubu (Sokol, Skaut apod.) <input type="checkbox"/> Ve škole a zvláštní (závodní) sportovní příprava <input type="checkbox"/> Pouze ve škole <input type="checkbox"/> Je osvobozeno od školní tělesné výchovy <input type="checkbox"/>
Kolik hodin týdně v průměru věnuje sportu nebo jiné tělesné aktivitě?:	
Kolik hodin týdně sleduje televizi/je u počítače:	0 – 3h <input type="checkbox"/> 4 – 7 h <input type="checkbox"/> 8 – 14 h <input type="checkbox"/> Více než 14 h <input type="checkbox"/>
Velikost obce, ve které žijete:	Do 5 000 obyvatel <input type="checkbox"/> Do 10 000 obyvatel <input type="checkbox"/> Do 100 000 obyvatel <input type="checkbox"/> Do 1 000 000 obyvatel <input type="checkbox"/> Nad 1 000 000 obyvatel <input type="checkbox"/>

Údaje o rodičích:

Matka: Věk při narození dítěte:

Vzdělání (ZŠ, ZvŠ, učňovské, SŠ, VŠ):

Výška:

Otec: Vzdělání (ZŠ, ZvŠ, učňovské, SŠ, VŠ):

Výška:

20.1 Seznam publikací autorky

20.1.1 Seznam publikací souvisejících s dizertační prací

Článek v periodiku s IF

1. PACLT Ivo, PTACEK Radek, KUŽELOVA Hana, CERMAKOVA Nikol, TREFILOVA Alexandra, KOLLAROVA Patricie, CALKOVA Tereza, CSEMY Ladislav, CIHAL Libor. Circadian rhythms of saliva melatonin in ADHD, anxious and normal children. *Neuroendocrinology Letters*, 2012, 32(6), 790-8. **IF=1,621**
2. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, STEFANO George. Dopamine D4 receptor gene DRD4 and its association with psychiatric disorders. *Medical Science Monitor*, 2011, 17(9), RA215-220. **IF=1,699**
3. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, STEFANO George. Genetics in Psychiatry Up-to-date Review 2011. *Neuro Endocrinology Letters*, 2011, 32(4). **IF=1,621**
4. NOVÁKOVÁ Marta, PACLT Ivo, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, HÁJEK Ivan, ILLNEROVÁ Helena, SUMOVÁ Alena. Salivary melatonin rhythm as a marker of the circadian system in healthy children and those with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Chronobiol International*, 2011, 28(7), 630-637. **IF=3,981**
5. KUŽELOVÁ Hana, PTÁČEK Radek, MACEK Milan Jr. The serotonin transporter gene (5-HTT) variant and psychiatric disorders. *Neuroendocrinology Letters*, 2010, 31(1), 4-10. **IF=1,4443**
6. PTACEK Radek, KUŽELOVA Hana, PACLT Ivo, ZUKOV Ilja, FISCHER Slavomil. ADHD and growth: Anthropometric changes in medicated and non-medicated ADHD boys. *Medical Science Monitor*, 2009, 15(12), CR595-CR599. **IF=1,607**
7. PTACEK Radek, KUŽELOVA Hana, PACLT Ivo, ZUKOV Ilja, FISCHER Slavomil. Anthropometric changes in non-medicated ADHD boys. *Neuroendocrinology Letters*, 2009, 30(3), 377-381. **IF=1,4443**

Článek v odborném periodiku

1. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Methylenidate and growth in ADHD children. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*, 2011, 53(2), 45–48.
2. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, PAPEŽOVÁ Hana, ŠTĚPÁNKOVÁ Tereza. Attention deficit hyperactivity disorder and eating disorders. *Prague medical report*, 2010, 111(3), 175-181.
3. KUŽELOVÁ Hana, PTÁČEK Radek, MACEK Milan Jr. Serotonin transporter gene polymorphism in etiology of psychiatric disorders. *Česká a slovenská psychiatrie*, 2010, 106(2), 98-104.
4. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, MACEK Milan Jr. Farmakogenetika ADHD. *Česká a slovenská psychiatrie*, 2010, 106(4), 226-229.

5. PTÁČEK Radek, Kuželová Hana, PACLT Ivo, ŽUKOV Ilja, FISCHER Slavomil. Vývojové změny u dětí s ADHD a vliv medikace na růst. *Psychiatrie*, 2009, 13(2), 104-105.
6. PTACEK Radek, KUZELOVA Hana, PACLT Ivo. Effect of stimulants on growth of adhd children: A critical review. *Activitas Nervosa Superior*, 2009, 51(4), 140-146.
7. PTACEK Radek, KUZELOVA Hana, PACLT Ivo, ZUKOV Ilja, FISCHER Slavomil. Somatic and endocrinological changes in non medicated ADHD children. *Prague medical report*, 2009, 110(1), 25-34.
8. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, PACLT Ivo, ŽUKOV Ilja. (2008). Vliv medikace na antropometrické charakteristiky dětí s ADHD. *Česká a slovenská psychiatrie*, 104(8), 415-419.

Část monografické publikace (např. kapitola v knize)

1. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Duševní poruchy a obezita. In MARINOV Zlatko, PASTUCHA Dalibor. (eds). *Praktická dětská obezitologie*. Grada: Praha 2012. ISBN 978-80-247-4210-6. 52-58.

E-learning

1. KUŽELOVÁ Hana. Variabilita tělesného vývoje dětí s ADHD. P890. www.i-med.sk. 2012.
2. KUŽELOVÁ Hana, MACEK Milan, PTÁČEK Radek. Genetika ADHD. E-02/2012. www.eclk.cz. 2012.
3. KUŽELOVÁ Hana, PTÁČEK Radek, SEDLAK Petr. Hyperkinetický syndrom a vliv medikace na růst. E-42/10, www.eclk.cz. 2010.

Sborníky/ Abstrakta

1. KUŽELOVÁ Hana, PTÁČEK Radek. Ukazatele stavu výživy u dětí s ADHD. In Češková, E., Příkryl, R., Kašpárek, T. (eds) *Společně na cestě k moderní psychiatrii*, 257-260. Brno, Tribun EU. 2011. ISBN 978-80-263-0039-7.
2. KUZELOVA Hana, PTACEK Radek, PAPEZOVA Hana. Signs of nutrition in ADHD children. *European Psychiatry*, 2011, 26, Suppl. 1, P-01-316. ISSN: 0924-9338. IF=3,08
3. PTACEK Radek, KUZELOVA Hana. Anthropometric changes in boys with ADHD. XIV European Conference on Developmental Psychology, Medimond International Proceedings, ed. Zukauskienė R., 2010, ISBN 978-88-7587-584-8.
4. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, PACLT Ivo. Růstové změny u nemedikovaných a medikovaných dětí s ADHD. *Psychiatrie*, 2010, 14, Supl.1: 39. ISSN 1211-7579
5. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ŽUKOV Ilja, PACLT Ivo, FISCHER Slavomil. Anthropometric changes in boys with ADHD. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Scientific Proceedings 56th Annual Meeting October 27-November 1, 2009 Hilton Hawaiian Village* p. 240

6. PACLT Ivo, KOPEČKOVÁ Marta, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ZAGATOVÁ Veronika, ČÍHAL Libor, ILLNEROVÁ Helena, SUMOVÁ Alena, HÁJEK Ivan. A preliminary study of daily rhythms in melatonin levels of 6- to 11-year-old healthy and ADHD children. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Scientific Proceedings 56th Annual Meeting October 27-November 1, 2009 Hilton Hawaiian Village p. 242
7. KUŽELOVÁ Hana, PTÁČEK Radek. Vývojové aspekty ADHD. 10. Vědecká konference 1. LF UK, Praha: Galén, 2009, s 44. ISBN 978-80-7262-636-6
8. PTACEK Radek, KUZELOVA Hana, PACLT Ivo. Developmental changes in children with ADHD. XIV. European Conference on Developmental Psychology. 2009. (TS 8.4), 64. ISBN 978-609-95098-0-8
9. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, PACLT Ivo, ŽUKOV Ilja, FISCHER Slavomil. Vývojové změny u dětí s ADHD a vliv medikace na růst. Psychiatrie. 2009, 13, Supplementum 2, 104-105, ISSN 1211-7579.
10. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, PACLT Ivo. Antropometrické charakteristiky u chlapců s ADHD. 9. Vědecká konference 1. LF UK, Praha, Galén, 2008, s 51. ISBN 978-80-7262

20.1.2 Seznam ostatních publikací v průběhu studia

Článek v periodiku s IF

1. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, STEFANO George, RABOCH Jiří, KREAM Richard. Targeted D4 Dopamine Receptors: Implications for Drug Discovery and Therapeutic Development. *Curr Drug Targets*, 2013, 14, in press. **IF = 3,553**
2. KREAM Richard, STEFANO George, KUŽELOVÁ Hana, KRÁLÍČKOVÁ Milena, PTÁČEK Radek. Comorbidity and Self Medication in Schizophrenia: Involvement of Endogenous Morphine Signaling Mechanisms. *Curr Drug Targets*, 2012 Oct;13(11):1454-7. **IF = 3,553**
3. STEFANO George, MANTIONE Kirk, KRÁLÍČKOVÁ Milena, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ESCH Tobias, KREAM Richard. Parkinson's disease, L-DOPA, and endogenous morphine: A revisit. *Med Sci Monit*, 2012, 18(8),RA133-137. **IF=1,699**
4. STEFANO George, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Endogenous morphine – up-to-date review 2011. *Folia Biologica*, 2012,58(2),49-56. **IF=1,82**

Článek v odborném periodiku

1. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, VRÁBLÍK Michal. Osamělost v etiologii somatických onemocnění. *Praktický lékař*, 2011, 91(6), 325-327.
2. ZUKOV Ilja, PTÁČEK Radek, RABOCH Jiří, DOMLUVILOVÁ Daniela, KUŽELOVÁ Hana, FISCHER Slavomil et al. Premenstrual dysphoric disorder-review

of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy. *Prague medical report*, 2010, 111(1), 12-24.

3. ČELEDOVÁ Libuše, PTÁČEK Radek, ČVELA Rostislav, ŽUKOV Ilja, KUŽELOVÁ Hana. Syndrom vyhoření u lékařů lékařské posudkové služby. *Česká a slovenská psychiatrie*, 2010, 106(3), 157-161.
4. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDOVÁ Libuše, ČVELA Rostislav. Burn-out syndrome in physicians. Burn-out syndrom u lékařů. *Praktický lékař*, 2010, 90(10), 594-596.
5. ŽUKOV Ilja, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, FISCHER Slavomil, DOMLUVILOVÁ Daniela. Patologické hráčství, neurobiologické koreláty poruchy – kazuistika a forenzní fyhodnocení – typický případ kriminálního chování jako klinické poruchy? *Alkoholismus a drogové závislosti*, 2010, 45(2), 83-107.

Monografie

1. KEBZA Vladimír, ŠOLCOVÁ Iva, PACLT Ivo, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Psychická zátěž, stres a psychohygienu v lékařských profesích. Praha: Grada Publishing, 2012. 73-84. ISBN 978-80-247-4569-5
2. PTÁČEK Radek, ČELEDOVÁ Libuše, ČVELA Rostislav, KUŽELOVÁ Hana, RABOCH Jiří. Stres a syndrom vyhoření u lékařů posudkové služby. Praha: Karolinum, 2011.
3. KEBZA Vladimír, ŠOLCOVÁ Iva, PACLT Ivo, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Psychická zátěž, stres a psychohygienu v lékařských profesích. Praha: Grada Publishing, 2012. ISBN 978-80-247-4569-5

Část monografické publikace (např. kapitola v knize)

2. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Syndrom vyhoření u lékařů a zdravotnických profesí. In KEBZA Vladimír, ŠOLCOVÁ Iva, PACLT Ivo, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Psychická zátěž, stres a psychohygienu v lékařských profesích. Praha: Grada Publishing, 2012. 73-84. ISBN 978-80-247-4569-5

Příspěvek/ky do monografických publikací

1. ŽUKOV Ilja, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, FISCHER Slavomil, DOMLUVILOVÁ Daniela. Patologické hráčství, neurobiologické koreláty poruchy – kazuistika a forenzní fyhodnocení – typický případ kriminálního chování jako klinické poruchy? In RABOCH Jiří, ZRZAVECKÁ Irena, DOUBEK Pavel. Duševní poruchy a kvalita péče. Praha: Garant. 2010. ISBN 978-80-7399-958-2.

E-learning

1. KUŽELOVÁ Hana, MACEK Milan. Mentální retardace a genetika. E-01/2012. www.eclk.cz. 2012.
2. KUŽELOVÁ Hana, PTÁČEK Radek. Obezita a duševní poruchy. E-03/2011. www.eclk.cz. 2011.
3. KUŽELOVÁ Hana, MACEK Milan, BÍLÁ Nikola, PTÁČEK Radek. Významné geny v psychiatrii. E-02/11. www.eclk.cz. 2011.
4. KUŽELOVÁ Hana, MACEK Milan. Prenatální diagnostika nejčastějších chromozomálních aberací. E-01/2011. www.eclk.cz. 2011.
5. KUŽELOVÁ Hana, MACEK Milan. Genetická podstata cystické fibrózy. E-04/2011. www.eclk.cz. 2011.
6. KUŽELOVÁ Hana. Genetika v psychiatrii. P820. www.i-med.sk. 2012.
7. KUŽELOVÁ Hana. Mentální retardace. P829. www.i-med.sk. 2012.
8. KUŽELOVÁ Hana. Genetická podstata ADHD. P872. www.i-med.sk. 2012.
9. KUŽELOVÁ Hana. Výskyt obezity u psychiatrických poruch. P1003. www.i-med.sk. 2012.
10. KUŽELOVÁ Hana. Cystická fibróza a genetika. P1084. www.i-med.sk. 2012.
11. KUŽELOVÁ Hana, BORGULOVÁ Irena. Prenatální diagnostika nejčastějších chromozomálních aneuploidii pomocí metody QF-PCR. P1314. www.i-med.sk. 2013.

Sborníky/ Abstrakta

1. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDVÁ Libuše, ČEVELA Rostislav. Incidence of general psychopathology in children in foster and institutional care. Československá psychiatrie 108(Supl. 1) 331. ISSN 1212-0383
2. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDVÁ Libuše, ČEVELA Rostislav, KEBZA Vladimír, ŠOLCOVÁ IVA. Depression and stress related phenomenon in medical doctors in the Czech Republic with regard to medical speciality. Československá psychiatrie 108(Supl. 1) 285. ISSN 1212-0383
3. ČEVELA Rostislav, ČELEDVÁ Libuše, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Disability in patients with schizophrenia in the Czech Republic. Československá psychiatrie 108(Supl. 1) 280. ISSN 1212-0383
4. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, STEFANO B. George, KREAM Richard, RABOCH Jiří. Psychiatric implications of endogenous morphine. Československá psychiatrie 108(Supl. 1) 124. ISSN 1212-0383
5. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, BÍLÁ Nikola, ELIÁŠOVÁ Irena, MACEK Milan, Jr. Does the serotonin transporter gene polymorphism play role in social loneliness? Československá psychiatrie 108(Supl. 1) 124. ISSN 1212-0383

6. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDVÁ Libuše, ČEVELA Rostislav. Trauma and signs of psychopathology in children in foster and institutional care. *European Psychiatry*, 2012, vol. 27, Suppl. 1, P-320. ISSN 0924-9338. IF=3,365.
7. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDVÁ Libuše, ČEVELA Rostislav. Impact of various types of care on somatic development of children. *European Psychiatry*, 2012, vol. 27, Suppl. 1, P-321. ISSN 0924-9338. IF=3,365.
8. KUŽELOVÁ Hana, PTÁČEK Radek, MACEK Milan, BÍLÁ Nikola. Genetické souvislosti osamělosti u geriatrických pacientů. In Češková, E., Příkryl, R., Kašpárek, T. (eds) *Společně na cestě k moderní psychiatrii*, 238-240. Brno, Tribun EU. 2011. ISBN 978-80-263-0039-7.
9. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDVÁ Libuše, ČEVELA Rostislav. Vývojové změny u dětí v náhradních formách výchovné a rodinné péče. In Češková, E., Příkryl, R., Kašpárek, T. (eds) *Společně na cestě k moderní psychiatrii*, 260-263. Brno, Tribun EU. 2011. ISBN 978-80-263-0039-7.
10. TYLOVÁ Vendula, PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Emoční a sociální osamělost v etiologii a léčbě duševních poruch. In Češková, E., Příkryl, R., Kašpárek, T. (eds) *Společně na cestě k moderní psychiatrii*, 271-273. Brno, Tribun EU. 2011. ISBN 978-80-263-0039-7.
11. PTÁČEK RADEK, KUŽELOVÁ HANA, ČELEDVÁ LIBUŠE, ČEVELA ROSTISLAV. Stresová zátěž a syndrom vyhoření posudkových lékařů. In Češková, E., Příkryl, R., Kašpárek, T. (eds) *Společně na cestě k moderní psychiatrii*, 273-275. Brno, Tribun EU. 2011. ISBN 978-80-263-0039-7
12. PTACEK Radek, KUZELOVA Hana, CELEDOVA Libuse, CEVELA Rostislav. Stress and trauma in children in foster and institutional care. *European Psychiatry*, 2011, 26, Suppl. 1, P-01-335. p. 337. ISSN: 0924-9338. IF=3,08
13. PTACEK Radek, KUZELOVA Hana, CELEDOVA Libuse. Social and emotional loneliness in children in foster and institutional care. *European Psychiatry*, 2011, 26, Suppl. 1, P-01-336. p. 338. ISSN: 0924-9338. IF=3,08
14. PTACEK Radek, CELEDOVA Libuse, KUZELOVA Hana, CEVELA Rostislav, KEBZA Vladimír, SOLCOVA Iva. Stress and burnout syndrome in medical professions in the Czech Republic. *European Psychiatry*, 2011, 26, Suppl. 1, P-01-428. ISSN: 0924-9338. IF=3,08
15. CELEDOVA Libuse, CEVELA Rostislav, PTACEK Radek, KUZELOVA Hana. Incidence of stress and depression in assessment medicine doctors in the Czech Republic. *European Psychiatry*, 2011, 26, Suppl. 1, P-01-517. p. 521. ISSN: 0924-9338. ISSN: 0924-9338. IF=3,08
16. KUZELOVA Hana, PTACEK Radek, MACEK Milan Jr, ZUKOV Ilja, ELIASOVA Irena. Genetical relations of social loneliness of geriatric patients. *European Psychiatry*, 2011, 26, Suppl. 1, P-01-212. ISSN: 0924-9338. IF=3,08

Ostatní publikace

1. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Emocionální vývoj dítěte v prostředí náhradní výchovné péče. *Právo a rodina*. 2011. 13(8), 31-35. ISSN 1212-866X

2. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana. Vliv náhradní péče na psychický vývoj dítěte. Právo a rodina, 2011, 13(7), 1-4. ISSN 1212-866X
3. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDOVÁ Libuše. Syndrom vyhoření u lékařů. Zdravotnické noviny 2010, 31-32, 21.
4. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDOVÁ Libuše. Syndrom vyhoření u lékařů. Tempus Medicorum, 2010, 6(19), 7-8.
5. PTÁČEK Radek, KUŽELOVÁ Hana, ČELEDOVÁ Libuše. Prevence a terapie syndromu vyhoření u lékařů. Tempus Medicorum, 2010, 9(19), 40-41.