

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Kristýna Kubová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

ADHD a molekulárně biologická diagnostika

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kristýna Kubová**  
Osobní číslo: **C19246**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **ADHD a molekulárně biologická diagnostika**  
Téma práce anglicky: **ADHD And Molekular Biology Diagnostic**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Rešerše na téma ADHD
2. Možnosti molekulárně biologické diagnostiky u ADHD

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Vojtěch Vejvoda, Ph.D.**  
Herbacos Recordati s.r.o.

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

LS.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 30.6.2024

Kristýna Kubová

## Poděkování

Ráda bych zde poděkovala vedoucímu bakalářské práce Mgr. Vojtěchu Vejvodovi, Ph.D. za jeho podnětné rady a čas, který mi věnoval při psaní této práce.

## **ANOTACE**

Práce se týká jedné z nejčastěji diagnostikovaných dětských poruch, která v nejnovějším DSM-V-RT (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch páté vydání, revize textu; Americká psychiatrická asociace 2022) a MKN-11 (Mezinárodní klasifikace nemocí 11. revize; Světová Zdravotnická organizace 2022) nabývá nového významu jako celoživotní poruchy s širokou variací příznaků a je multifaktoriálního původu. Práce zohledňuje nejnovější domněnky vzniku a rizikových faktorů, které stojí za ADHD, a možnosti diagnostiky kandidátních genů.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

ADHD, subtyp, porucha, příznak, dědičnost, celoživotní, epigenetika, PCR, GWAS, EWAS.

## **TITLE**

ADHD and molecular biology diagnostics

## **ANNOTATION**

The work concerns one of the most frequently diagnosed childhood disorders, which in the latest DSM-V-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, text revision; American Psychiatric Association 2022) and ICD-11 (International Classification of Diseases 11th Revision; World Health Organization 2022) takes on a new meaning as a lifelong disorder with a wide variation of symptoms and is of multifactorial origin. It takes into account the latest hypotheses on the origin and risk factors behind ADHD and the possibilities of candidate gene diagnostics.

## **KEYWORDS**

ADHD, subtype, disorder, symptom, heredity, lifelong, epigenetics, PCR, GWAS, EWAS.

# OBSAH

ÚVOD.....	13
1 POPIS.....	14
1.1 Historie.....	14
1.2 ADHD.....	15
1.3 Tři hlavní aspekty ADHD.....	16
1.3.1 Nepozornost.....	16
1.3.2 Hyperaktivita.....	16
1.3.3 Impulzivita.....	17
1.4 Přidružené projevy a komorbidity.....	17
1.4.1 Percepčně motorické poruchy.....	17
1.4.2 Poruchy učení a schopností.....	18
1.4.3 Emoční poruchy.....	18
1.4.4 Poruchy exekutivních funkcí.....	18
1.4.5 Unavitelnost a spánek.....	18
1.4.6 Selektivní motivace.....	19
1.4.7 Náchylnost k omamným látkám a stimulantům.....	19
1.4.8 Přidružené mentální poruchy.....	19
1.5 Tři hlavní sub-typy ADHD a dva vedlejší.....	19
1.5.1 ADHD s převládající poruchou pozornosti.....	20
1.5.2 ADHD s převažující motorickou hyperaktivitou a impulzivitou.....	20
1.6 Otázka intelektu.....	21
1.7 Výskyt.....	21
2 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VZNIK A VÝVOJ.....	22
2.1 Etiologie.....	22
2.1.1 Změny v mozku.....	22

2.1.2	Genetický faktor .....	22
2.1.3	Geny s nálezy polymorfismů podezřelých z patogenity ADHD .....	23
2.1.4	Epigenetika .....	24
2.1.5	Epigenetika a ADHD .....	26
2.1.6	Faktory perinatální a prenatální .....	26
2.1.7	Vystavení toxinům (neurotoxinům) během života .....	27
3	DIAGNOSTIKA .....	30
3.1	Diagnostika používaná .....	30
3.2	Diagnostika založená na metodách magnetické rezonance .....	30
3.3	Molekulární diagnostika ADHD .....	31
3.3.1	PCR .....	31
3.3.2	Sekvenace .....	31
3.3.3	GWAS .....	33
3.3.4	GWAS a ADHD .....	34
3.3.5	EWAS (epigenomové asociační studie) .....	34
3.3.6	EWAS a ADHD .....	35
3.3.7	Srovnání metod .....	36
4	TERAPIE .....	37
4.1	Psychofarmakologie .....	37
4.1.1	Stimulanty .....	37
4.1.2	Ne-stimulanty .....	39
	ZÁVĚR .....	42
	SEZNAM LITERATURY .....	43

## POUŽITÉ ZKRATKY

<b>5MeC</b>	5-methyl-cytosin
<b>ACDS v1.2</b>	<i>Adult ADHD clinician diagnostic scale version 1.2</i> , klinická diagnostická škála pro dospělé pacienty s ADHD verze 1.2
<b>ADD</b>	<i>Attention Deficit Disorder</i> , porucha pozornosti bez hyperaktivity
<b>ADD-RT</b>	<i>Attention Deficit Disorder – Residual Type</i> , porucha pozornosti bez hyperaktivity – reziduální typ
<b>ADHD</b>	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> , porucha pozornosti s hyperaktivitou
<b>ADRA 1A</b>	Gen kódující adrenergní $\alpha$ 1A-receptor
<b>ADRA 2A</b>	Gen kódující adrenergní $\alpha$ 2A-receptor
<b>ADRA 2C</b>	Gen kódující adrenergní $\alpha$ 2C-receptor
<b>ADRA2A</b>	Alfa-2A adrenergní receptor
<b>ADRA2B</b>	Alfa-2B adrenergní receptor
<b>ADRA2C</b>	Alfa-2C adrenergní receptor
<b>ADRB1</b>	Beta-1 adrenergní receptor
<b>ADP</b>	Adenosindifosfát
<b>ASD (PAS)</b>	<i>Autism spectrum disorder</i> , poruchy autistického spektra
<b>ASRS</b>	<i>Adult ADHD Self-Report Scale</i> , sebehodnotící škála pro dospělé pacienty s ADHD
<b>BDNF</b>	<i>Brain derived neurotrophic factor</i> , mozkový neurotrofický faktor
<b>BPD</b>	<i>Bordeline personality disorder</i> , hraniční porucha osobnosti
<b>BPA</b>	Bisfenol A
<b>cDNA</b>	Komplementární DNA
<b>CAADID</b>	<i>Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV</i> , Connersové diagnostický rozhovor pro dospělé pacienty s ADHD dle DSM-IV
<b>CGH</b>	Komparativní genomová hybridizace
<b>CHRNA4</b>	Proteinová podjednotka neuronového acetylcholinového receptoru alfa-4
<b>CHRNA7</b>	Proteinová podjednotka neuronového acetylcholinového receptoru alfa-7
<b>CNV</b>	Variabilita počtu kopií
<b>COMT</b>	Gen kódující katechol-O-metyl transferázu

<b>CpG</b>	Cytosin-fosfát-guanin dinukleotid
<b>CYP2D6</b>	Gen kódující enzym cytochrom P450 2D6
<b>CYP3A4</b>	Gen kódující enzym cytochrom P450 3A4
<b>dATP</b>	Deoxyadenosintrifosfát
<b>dCTP</b>	Deoxycytidintrifosfát
<b>dGTP</b>	Deoxyguanosintrifosfát
<b>dTTP</b>	Deoxytymidintrifosfát
<b>ddATP</b>	Dideoxyadenosintrifosfát
<b>ddCTP</b>	Dideoxycytidintrifosfát
<b>ddGTP</b>	Dideoxyguanosintrifosfát
<b>ddNTP</b>	Dideoxyribonukleotid
<b>ddTTP</b>	Dideoxytymidintrifosfát
<b>DAT</b>	Dopaminový transportér
<b>DAT1</b>	Gen kódující dopaminový transportér
<b>DBH</b>	Gen kódující dopamin-beta-hydroxylázu
<b>DIVA-5</b>	<i>Diagnostic interview for ADHD in adults</i> , diagnostický rozhovor pro ADHD u dospělých dle DSM-V
<b>DNA</b>	Deoxyribonukleová kyselina
<b>DNAm</b>	Metylace DNA
<b>DRD(1, 5)</b>	Dopaminový receptor D1 (1A) a D5 (1B)
<b>DRD2</b>	Dopaminový receptor D2
<b>DRD(1, 2, 3, 4, 5)</b>	Gen kódující dopaminový receptor D1, D2, D3, D4 a D5
<b>gen</b>	
<b>DSM-I</b>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch první vydání
<b>DSM-II</b>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch druhé vydání
<b>DSM-III</b>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch třetí vydání
<b>DSM-III-R</b>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch třetí revidované vydání vydání
<b>DSM-IV</b>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch čtvrté vydání
<b>DSM-V</b>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch páté vydání
<b>DSM-V-TR</b>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch páté vydání, revize textu
<b>DTI</b>	<i>Diffusion tensor imaging</i> , difúzní magnetická rezonance

<b>EWAS</b>	<i>Epigenome-wide association study</i> , epigenomové asociační studie
<b>fMRI</b>	<i>Functional magnetic resonance imaging</i> , funkční magnetická rezonance
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence in situ hybridization</i> , fluorescenční hybridizace v místě uvnitř buňky
<b>GABA</b>	Kyselina $\gamma$ -aminomáselná
<b>GABAergní systém</b>	Mediátorový systém centrálního nervového systému
<b>GABRB 3</b>	gen kódující beta-3 podjednotku receptoru pro kyselinu gama-aminomáselnou
<b>GAD1</b>	Gen kódující glutamát dekarboxylázu 1
<b>GRIA1</b>	Glutamátový receptor 1
<b>GWAS</b>	<i>Genome-wide association study</i> , celogenomová asociační studie
<b>Histon H3 a H4</b>	Bazický protein typu H3 a H4
<b>HTR1A</b>	Gen kódující serotoninový 1A receptor
<b>HTR1B</b>	Gen kódující serotoninový 1B receptor
<b>HTR1D</b>	Gen kódující serotoninový 1D receptor
<b>ICD-11</b>	<i>International classification of diseases 11th revision</i> , mezinárodní klasifikace nemocí - jedenáctá revize
<b>IQ</b>	Intelligenční kvocient
<b>KDM1A</b>	Lysin-specifická demetyláza 1A
<b>LSD</b>	Dietylamid kyseliny lysergové, sloučenina s halucinogenním účinkem
<b>miRNA</b>	mikroRNA, nekódující jednovláčková RNA o délce 21–23 nukleotidů
<b>mRNA</b>	<i>Messenger RNA</i> , jednovláčková nukleová kyselina vznikající transkripcí DNA
<b>MAO(A, B)</b>	Monoaminoxidáza A a B
<b>MAOA gen</b>	Gen kódující monoaminoxidázu A
<b>MKN-(10, 11)</b>	Mezinárodní klasifikace nemocí 10. (11.) revize
<b>MRI</b>	<i>Magnetic resonance imaging</i> , magnetická rezonance
<b>NET</b>	<i>Norepinephrine transporter</i> , transportér noradrenalinu
<b>NGS</b>	<i>Next generation sequencing</i> , sekvenování nové generace (masivně paralelní sekvenování)
<b>NT-3</b>	Neurotrofin-3, proteinový růstový faktor nervového systému
<b>NTRK2</b>	Neurotrofin tyrosin kinázový receptor typu 2, receptor BDNF/NT-3

<b>OCD</b>	Obsesivně kompulzivní porucha
<b>ODD</b>	Porucha opozičního vzdoru
<b>PBDE</b>	Polybromované difenyletery
<b>PCB</b>	Polychlorované bifenyly
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i> , polymerázová řetězová reakce
<b>PFC</b>	Perfluorované sloučeniny
<b>PRS</b>	Skóre polygenního rizika
<b>PVC</b>	Polyvinylchlorid
<b>RNA</b>	Ribonukleová kyselina
<b>SERT</b>	Serotoninový transportní protein
<b>SLC6A2</b>	Gen kódující noradrenalinový transportér NET
<b>SLC6A4 (5HHT)</b>	Gen kódující serotoninový transportér SERT
<b>SNAP 25</b>	Synaptosomálně asociovaný protein, 25kDa
<b>SNP</b>	<i>Single-nucleotide polymorphism</i> , jednonukleotidový polymorfismus
<b>TAAR1</b>	Stopový amin-asociovaný receptor 1
<b>TACR1</b>	Gen kódující tachykininový receptor 1
<b>TDO2</b>	Gen kódující protein pro tryptofan 2, 3-dioxygenázu
<b>TPH(1 a 2)</b>	Gen kódující tryptofan hydroxylázu 1 a 2
<b>UADD</b>	<i>Undifferentiated attention deficit disorder</i> , generalizovaná porucha pozornosti bez hyperaktivity
<b>VIP</b>	Vazoaktivní střevní (intestinální) peptid
<b>VIPR2</b>	Gen kódující receptor pro VIP
<b>VMAT-2</b>	Vezikulární monoaminový transportér 2
<b>WHO</b>	<i>World health organization</i> , světová zdravotnická organizace
<b>WURS</b>	<i>Wender Utah rating scale</i> , škála retrospektivního hodnocení symptomů ADHD

## ÚVOD

ADHD je jedna z nejčastěji diagnostikovaných neurovývojových poruch v populaci. Donedávna byla brána jako porucha dětská. V nejnovějších vydáních DSM-V (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch páté vydání) a MKN-11 (Mezinárodní klasifikace nemocí 11. revize) se pracuje s poruchou jako celoživotní. Je velice variabilní poruchou, dělí se do subtypů, obnáší řady přidružených poruch, jako poruchy chování a učení, dysfunkce kognitivních a exekutivních funkcí, a provází ji další komorbidní mentální poruchy.

První kapitulu této práce jsem zaměřila hlavně na popis ADHD. Něco málo z historie, jaké má projevy, do jakých subtypů se dělí a jaké další možné komorbidity se mohou rozvinout. V druhé části jsem se pokusila objasnit, jaké rizikové faktory celkově stojí za touto poruchou, zda je porucha způsobena geneticky, epigeneticky, vnějším prostředím nebo expozicí toxinům. Na toto jsem se pokusila navázat čtvrtou kapitolou, terapií. ADHD je léčeno řadou léků, mezi které zapadají stimulanty a poté ne-stimulační léky. K nim se často podávají i léky sekundární léčby.

V třetí kapitole jsem se zaměřila na diagnostiku. Diagnostika je stále klinická. Provádí ji lékař na základě příruček a testů určených pro ADHD (testy Connersové). Geneticky a molekulárně je zkoumána hlavně zatím vědecky, provádí se u pacientů s již diagnostikovanou ADHD (tzv.: „první fenotyp“). Na takové testování se dá podívat dvěma způsoby. Za prvé se pokoušíme potvrdit patogenitu kandidátního genu, anebo se chceme pokusit objevit geny nové korelující s výskytem ADHD. Zde jsem se pokusila nastínit metody používané k diagnostice kandidátních genů a ke zkoumání nových genových variant.

# 1 POPIS

## 1.1 Historie

Terminologie, definice, diagnostika a terapie ADHD se vyvíjela postupně již od konce 18. století. Jedním z prvních publikací popisující ADHD vydal skotský lékař Sir Alexandr Crichton již v roce 1798 "Zkoumání povahy a původu duševních poruch: „pochopení stručného systému fyziologie a patologie lidské mysli a historie vášní a jejich účinků", kde v druhé kapitole zvláště popisuje poruchy pozornosti. O 66 let později německý lékař Heinrich Hoffmann vydává příběhy dětí trpící ADHD s důkladným popisem poruchy. Jeho dílo, vydané 1864, je řazené mezi první učebnice dětské psychiatrie. Systematické uchopení příznaků ADHD je přisuzováno britskému pediatrovi Siru Georgeovi Fredericu Stillovi. Publikoval mnoho prací zabývajících se dětskou psychikou a popsal 43 případů dětí s narušenou pozorností. Kvůli nízké schopnosti ovládnutí, afektivnosti a impulzivnímu chování, připsal tyto příznaky „defektu morální kontroly“. Tento termín byl nedostatečný a vztahoval pravděpodobně i poruchy osobnosti a psychopatii. V roce 1943 Kramer a Pollnow přichází s diagnózou „hyperkinetického onemocnění“ u dětí do šesti let. Syndrom zahrnoval děti s příznaky neposednosti, poruchou řeči, motorickým neklidem, nestálou pozorností, agresivním chováním, impulzivitou a v některých případech i epileptickými záchvaty. Tento popis zahrnoval stále velký soubor příznaků různých neurovývojových poruch. V druhé polovině 20. století dochází k rozvoji etiologie duševních poruch. Alfred Strauss a Laura Lehtinen zavádí pojem „minimální mozkové poškození“, které bylo diagnostikováno u dětí se širokým spektrem různých poruch pozornosti, chování, řeči a intelektu. Tato diagnóza byla stále široká a navrhovala se při analýze klinických příznaků bez možných příčin vzniku. Mnoho institucí se začalo zajímat touto problematikou a následně Oxfordská mezinárodní studijní skupina dětské neurologie navrhla a usilovala o přechod k termínu „lehká mozková dysfunkce“, tak aby se přešlo ze široké skupiny příznaků na co nejvíce homogenní skupiny [1].

Vstupuje sem i první DSM (DSM-I, první vydání) vydané Americkou psychiatrickou společností, které přejímá název „minimální mozková dysfunkce“. DSM, slovy „Diagnostický a statistický manuál duševních poruch“, je příručka pro klasifikaci a statistiku duševních poruch vydávaná Americkou psychiatrickou asociací. První vydání DSM existovalo jako statistická varianta MKN-6 (Mezinárodní klasifikace nemocí šesté vydání) a bylo prvním manuálem duševních poruch, které bylo zaměřené na klinické použití [2].

Změny v budoucích vydáních DSM byly z velké části ovlivněny pokroky v neurovědě, a klinickými i veřejnými potřebami v upřesnění, klasifikaci a terapii mentálních poruch. V DSM-II roku 1968 se objevuje nový termín „hyperkinetická dětská reakce (nebo adolescentní)“. Roku 1980 je vydán DSM-III, ten již přináší nám známý výraz ADHD. Zde je ADHD děleno jako „porucha s hyperaktivitou nebo bez hyperaktivity (ADD) a reziduální typ (ADD-RT). Klade se důraz na tři oblasti projevu a to nepozornost, impulzivitu a hyperaktivitu. V DSM-III-R vydané 1987 již jsou všechny příznaky sjednoceny pod kategorií ADHD. DSM-IV vydané v roce 1994 definuje 3 subtypy ADHD a nespecifikované ADHD. Roku 2013 je publikováno 5. vydání DSM, kde porucha chápána jako dětská, se stává celoživotní. Je kladen nátlak na sjednocení klasifikací DSM-V a MKN-11 (Mezinárodní klasifikace nemocí 11. revize) [1, 2, 3].

DSM-V od roku 2019 procházel revizí textu a úpravy zohledňující možné rasistické, diskriminační a stigmatizující termíny. Byly přezkoumána i používaná kritéria pro diagnózy a po schválení byl roku 2022 vydán DSM-V-TR (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch páté vydání, revize textu) [2, 3].

## 1.2 ADHD

Název je tvořený z americké zkratky pro „poruchu pozornosti s hyperaktivitou“ (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), popřípadě ADD (Attention Deficit Disorder) jako formy syndromu bez projevů hyperaktivity. Můžeme se setkat i s označením UADD (Undifferentiated Attention Deficit Disorder), česky generalizovaná porucha pozornosti bez hyperaktivity, kterou se označuje subtyp, popisující hlavně poruchu pozornosti u dětí s projevem hypoaktivity. Jedná se o jednu z nejčastěji diagnostikovaných neurovývojových poruch u dětí a dospívajících s převahou výskytu u chlapců. U většího procenta jedinců se příznaky této poruchy věkem zmírňují a časem i vymizí, menší procento jedinců si nese danou poruchu dále do dospělosti [4 s. 9-15, 5 s. 14].

Příznaky bereme jako projevy možné poruchy či podobné anamnézy v případě, kdy jsou opakované, neměnitelné změnami návyků a ovlivňují fungování jedince v každodenním životě. Často trpí postižený i dalšími komorbidity, poruchami spojené s pamětí nebo fyzickými projevy jako jsou záškuby. Ačkoliv to není pravidlem, často se setkáváme s faktorem dědičnosti v rodině a dále vlivem okolí na rozvoj a míru projevu ADHD. Syndrom má subtypy a dále tři hlavní aspekty, dle kterých se převážně definuje, jsou jimi nepozornost, hyperaktivita a impulzivita. Dále se projevuje oslabením kognitivních, exekutivních a percepčně-motorických funkcí. Jedinci s ADHD špatně snášejí stres, nejsou schopni plně regulovat své emoce a strádají

v sociálním životě. Jedná se o velmi variabilní poruchu, a to jak v příčinách vzniku, tak v jejích projevech [5 s. 14, 6 s. 11-12].

### **1.3 Tři hlavní aspekty ADHD**

#### **1.3.1 Nepozornost**

Nepozornost se projevuje v každodenním dění, zvláště u dětí a dospívajících, jelikož způsobuje značné problémy ve škole a s učením. Dodržování termínů, započnutí či dokončení zadané práce se stávají velkou výzvou. Jedinci, ačkoliv si osvojí například pravopis či násobení, se dopouštějí řadou chyb a přehlídnu lehce detaily v zadání. Mají problém se sledováním věcí okolo sebe, nebo naopak s odtržením se od velmi specifického podnětu (hyperfokus). Jedinec ztrácí schopnost oddělit podstatné od nepodstatného, může se obsesivně poutat na jednu věc (řešení matematického problémů, bez změny postupu), nebo na druhou stranu nezvládá udržet pozornost na určitý podnět (čtení knihy). Pozornost se nevztahuje jen na oční kontakt, ale též na soustředění a představitost, poslze i naslouchání. Zpracování otázek a jejich čtení může trvat mnohem déle než u zdravých dětí. Zároveň tomu přispívá i vznik paniky a nechutě, který způsobuje zhoršení příznaků nepozornosti, a nakonec i vyhýbání se aktivitám, které jsou na soustředění složitější. Kombinací s impulzivním chováním velmi lehce zapomínají původní úkoly, ztrácejí věci a pojem o čase. Nezvládají si zorganizovat úkoly a aktivity, a dále dodržovat plány. Nové podněty je lehce zlákají od původního úkolu a zapomínají [4 s. 15-19, 5 s. 36].

#### **1.3.2 Hyperaktivita**

Hyperaktivita je ze znaků výraznější, ale často zaměňována za neposlušné chování, a to dvěma směry. Společnost pod pojmem hyperaktivita si představuje většinou dítě pobíhající po domě, které neposlouchá a dělá si co chce, a chytá záchvaty vzteku (hysterie). Na druhou stranu zase nazývá zlozvyky křupání kloubů, t'ukání do stolu, máchání rukou a komíhání nohou. Projevy převážně obnáší upovídání a skákání do řeči, vrtění, kroucení a poskakování na místě (ve stoje i v sedě), běhaní a lezení, změny lokace (sezení, stání, chození po místnosti, ven, dovnitř) a neschopnost být potichu. Hyperaktivitu si můžeme představit i pod pojmem neklid (vnitřní neklid) nebo nervozita, zvláště u dospívajících a dospělých. Jedinec může mít tendence klepat končetinami, vydávat zvuky, drbat se a hrát si s předměty stylem, na který nejsou určené (klikání propiskou). Jsou též dostupné hračky pro osoby s ADHD a týká se to předmětů, které může osoba deformovat a skládat. Část z nich je záměrně dělaná, aby vydávala zvuky (cvakání) [4 s. 16-19, 5 s. 44].

### **1.3.3 Impulzivita**

Impulzivita bývá aspektem roztrženosti a sociálního odloučení od ostatních vrstevníků. Je spjata úzce s hyperaktivitou, přičemž je častější u chlapců. Jedinci s ADHD mají tendence chovat se zbrkle, netaktně a bez zábran. Pronášejí věci náhle bez rozmyšlení (první popud) a někdy i spontánně. Vyrušují při vyučování, skáčou druhému do řeči, a mluví současně s nimi. Mohou mít problém udržet konverzaci na jednom tématu a skáčou z jednoho na další. Nejsou schopni dokončit činnosti či úkoly pod podnětem nového zájmu. Impulzivnost má i dopad na pracovní morálku, sebeovládání a výkonost, kdy člověk ustavičně pracuje, koná více prací najednou, a následně dochází k vyhoření. Nízká tolerance vůči nátlaku či změně (akci) může vyvolat afektivní chování. Mají problémy s impulzivním nakupováním (hospodařením s penězi) a nezdravými stravovacími návyky (obezita) [4 s. 16-19, 5 s. 48-73].

Dalšími problémy, se kterými se setkávají hlavně dospívající, je filtrování problémů, sebereflexe i kritika mířená na jejich osobu. Ztrácí motivaci konat denní úkoly, kvůli ztrátě zájmu. Dané úkoly se stávají nudné a banální. Nastávají situace, kdy mají silný pocit pro změnu a mohou začít dělat aktivity spojené s rizikem (drogy, alkohol, střídání partnerů) [4 s. 17-19].

## **1.4 Přidružené projevy a komorbidity**

Jedinci s ADHD mají také přecitlivělost vůči pachům a zvukům, problémy s ovládním myšlenek a opožděné dospívání. Pokud jsou schopni zutilizovat své nedostatky, mohou se stát jejich výhodou a rozvinout se v kreativitu, vysokou intuitivitu, originalnost, flexibilitu a vysokou pracovní výkonost (až k workoholismu) [5 s. 76].

### **1.4.1 Percepčně motorické poruchy**

Snížená schopnost sluchové a zrakové diferenciaci, analyzovat a syntetizovat. Nastávají problémy s orientací (pravá, levá) a nesprávné funkci fonologického uvědomění. Dále jedinci mohou trpět motorickou neobratností (porucha jemné a hrubé motoriky, v práci s rukami), poruchou motorické a senzomotorické koordinace (tělesné aktivity) a poruchou harmonizace pohybu (organizovanější tělesný pohyb jako tanec a některé sporty). Jsou způsobeny horším vedením signálu dostředivých a odstředivých nervů, nebo vyhodnocením v mozku (prací mozkových center). Nastává dezorientace, špatné dorozumívání (učení) se v jazycích, zkreslené dojmy o čase, dni, vzdálenosti či množství. Vedou k poruchám učení, poruchám vnímání tělesného schématu a narušení cirkadiálního cyklu. Pravidelný trénink a cvičení pod dohledem zlepšují koordinaci pohybu [5 s. 54-57, 7, 8, 9].

## **1.4.2 Poruchy učení a schopností**

Zahrnují možnou diagnózu následujících poruch:

- dyslexie (poruchy čtení)
- dysgrafie a dysortografie (poruchy týkající se psaní textu)
- dyskalkulie (porucha schopností týkající se výpočetních operací)
- dyspraxie (poruchy motorických funkcí)
- dysmúzie (neschopnost vnímání hudebního rytmu a hudbu reprodukovat)
- dyspinxie (poruchy kreslení)
- dyslalie (poruchy artikulace a řeči)

Mají artikulační neobratnost a špatnou rytmizaci řeči, koktavost, snížený jazykový cit, zhoršenou tvorbu pojmů, chudší slovní zásobu a vady komunikace. Mají častá nepochopení a nedorozumění s ostatními [5 s. 54-66, 10, 11, 12].

## **1.4.3 Emoční poruchy**

Emoční labilita, zvýšená afektivita, nízká frustrační tolerance, snížené sebepojetí, snížená schopnost empatie, opožděné volní a ovládací schopnosti. Mají neurotické projevy – tiky, koktavost, úzkostnost a depresivní stavy. Může dojít k vyvinutí poruchy chování (opoziční chování, negativismus, agrese, reaktivní poruchy, psychopatický vývoj, asociální chování, antisociální chování). Primárně se vyskytují poruchy emocionality, sekundárně poruchy chování a dochází k disharmonickému vývoji osobnosti [5 s. 67-72, 13, 14].

## **1.4.4 Poruchy exekutivních funkcí**

Kvůli narušení komplexu kognitivních funkcí, které zahrnují pozornost, paměť, logický úsudek, dochází k narušení i exekutivních funkcí, které jsou odpovědné za plánování, řazení, monitorování a iniciační vjem (dosažení potřebného cíle). Dále mluvíme o organizování, reagování na nové skutečnosti a pracovní (provozní) paměť. Někdy nejsou schopni danou aktivitu vůbec započít a dochází k prokrastinaci (odkládání, odkládání na poslední chvíli, někdy až po termínu odevzdání). Celkově mají nižší sebekontrolu. Jedinec není schopný sám úkony dokončit a je potřeba dalšího cizího zasažení: „povzbuzení, instruktáže a dohledu“. Fyzická terapie a cvičení pod dohledem zlepšuje pracovní paměť. [5 s. 72-73, 9, 15].

## **1.4.5 Unavitelnost a spánek**

Zvýšené nároky na dávání pozornosti při denních úkonech a zpracování informací. Dochází k větší spotřebě energie a mentální kapacity. Otázkou je i narušený cirkadiánní cyklus

u některých jedinců. Zkoumání rozdílů spánku mezi ADHD pacienty a zdravou kontrolou ukazují, že děti s ADHD mají delší spánkovou latenci (doba před usnutím po ulehnutí) a sníženou efektivitu spánku (skutečný čas spánku od nástupu po jeho ukončení) [5 s.76, 16, 17].

#### **1.4.6 Selektivní motivace**

Dávají přednost jednodušším úkolům, které lze rychleji dokončit a menším odměnám. Složitě úkoly je demotivují a navozují jim pocity úzkosti [5 s. 7, 16].

#### **1.4.7 Náchyllost k omamným látkám a stimulantům**

Jedná se často o snahu sebe léčení. Mluvíme o zneužívání narkotik (tabáku), alkoholu i silných drog (metanfetamin, LSD) a dalších stimulantů (metylfenidát). Jinou formou může být dopování kofeinem v podobě energetických nápojů, limonád s vysokým obsahem cukru a kofeinu, pití kávy a čaje ve vysokých dávkách. Pomáhají ke zvýšení soustředění nebo uvolnění, potlačování pocitů únavy a stresu. Jednou ze skupin takto zneužívající stimuluje látky jsou studenti, zvláště studenti středních a vysokých škol, kde menšina trpící ADHD má větší tendence tyto látky využívat. [5 s. 76, 18, 19].

#### **1.4.8 Přidružené mentální poruchy**

Pacienti trpící ADHD často trpí i na další mentální komorbidní poruchy. Mluvíme o 70–80 % jedinců, u kterých se přidružená porucha může objevit kdykoliv v průběhu života. Mluvíme hlavně o poruše opozičního vzdoru (ODD) a poruchy chování, poruch osobnosti, ty hlavně u dospělých jedinců, obsesivně kompulzivní poruše (OCD), bipolární poruše, poruchy užívání návykových látek a příjmů potravy. Možné časté problémy se sociálním životem a sebeovládáním vedou k rozvinutí poruch spojených s depresí, náladou a úzkostmi (velká depresivní porucha, dystymie). ADHD se vyskytuje zároveň s obdobným ASD a pacienti mohou trpět tiky [20, 21, 22].

### **1.5 Tři hlavní sub-typy ADHD a dva vedlejší**

- ADHD s převládající poruchou pozornosti (*Inattentive type*)
- ADHD s převažující motorickou hyperaktivitou a impulzivitou (*Hyperactivity/impulsivity type*)
- Smíšený typ (*Combined type*), je kombinací všech tří aspektů ADHD, impulzivity, hyperaktivity a nepozornosti
- Jiná specifikovaná porucha pozornosti s hyperaktivitou
- Nespecifikovaná porucha pozornosti s hyperaktivitou

Takto dělené a více využívané subtypy pocházejí z amerického DSM-V (Diagnostický Statistický Manuál Duševních Poruch, páté vydání; American Psychiatric Association 2013; dostupné online z: [https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20\\_%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf/](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf/)), využívaného k diagnostice a terapii duševních poruch [4 s. 19, 5 s. 15-16, 23 s. 59-66].

Existuje další knižní obdoba publikována WHO (Světová Zdravotnická Organizace), tzv. MKN-10 (Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize; Světová Zdravotnická Organizace; dostupné online z: <https://www.uzis.cz/>), která popisuje dva hlavní a dva vedlejší subtypy ADHD, nebo také tzv. hyperkinetické poruchy.

- porucha pozornosti a aktivity
- hyperkinetická porucha chování
- jiné hyperkinetické poruchy
- hyperkinetická porucha nervového systému

Toto dělení je v nové MKN-11 upraveno více k podobě americké DSM-V. Tyto typy nám však nedefinují poruchu pro každého stejně. Někteří jedinci s ADHD jsou extrémně význačný, aktivní a hlasití, jiný ale na druhou stranu jsou tišší, mohou být i asociální a velmi zaměřeny na určitý koníček, proto je ADHD poruchou heterogenní [4 s. 19, 5 s. 15-16, 24 s. 252].

### **1.5.1 ADHD s převládající poruchou pozornosti**

Jedinci s tímto typem působí jako duchem nepřítomní, ztracení v myšlenkách a jejich pozornost je lehce odvedena novými podněty v okolí i proti jejich vlastní iniciativě. Mají problémy s pamětí, dodržením denní rutiny a splňováním povinností. Typicky bývají roztržití a netrpěliví. Trpí poruchou exekutivních funkcí, jimiž jsou schopnost organizovat, plánovat a vykonávat činnosti, hlavně spjaté s časovým termínem. Zahrnují i časté zapomínání sjednaných aktivit a úkolů, a ztracení věcí. Často podléhají prokrastinaci a jsou stydliví. [5 s. 16-17, 25].

### **1.5.2 ADHD s převažující motorickou hyperaktivitou a impulzivitou**

Základem je psychomotorický neklid. U dětí je spíše v podobě neustálých aktivit, běhání, sesedávání ze židle. Mění polohy sezení, hrají si s tužkou, drbají se atp. Objevují se pohybové stereotypie (škrábání, mávání rukami, šoupaní nohou) a různé zlozvyky (okusování nehtů). U dospívajících a dospělých se spíše ukazuje „vnitřní neklid“. Potřeba vykonávat aktivní činnost

je vede k vyšším výkonům, které mohou překlenout ve workoholismus. Způsobuje netrpělivost, která může vést k rychlým, impulzivním a bezmyšlenkovým rozhodnutím. Bývají ukvapení a mnohomluvní. Jedinci s tímto typem mívají časté psychosociální potíže [5 s. 17-18, 25].

## 1.6 Otázka intelektu

Je mnoha zdrojů udávajících ADHD jako úkaz vysokého intelektu, dovedností a kreativity. Často bývají zmiňována jména známých osobností, u kterých diagnóza ADHD nebyla ani provedena a nyní není ani možná. Důkazy, že tomu tak je, nejsou. Udává se kolem 2 % nadprůměrně nadaných mladistvých jedinců trpících ADHD, toto číslo se však neliší od průměru v celkové populaci. Většinou se spíše jedná o výjimky, které se prosadily v pro sebe, dobrém odvětví a oboru. Naopak jedinci s ADHD s defektem pozornosti, mluvíme o ADHD s převládající poruchou pozornosti a kombinovaném typu, vykazují lehké snížení IQ, které je v rámci 2-5 jednotek IQ [4 s. 17, 26].

## 1.7 Výskyt

Dosavadní studie poukazují na vyšší výskyt ADHD u chlapců, zvláště u dětí a dospívajících, kdy se odhaduje k poměru 3:1 chlapci/dívky. Avšak u dospělých mužů a žen se poměr mění k 2:1, jindy až 1:1. Prevalence je odhadována kolem 7 % u dětí a dospívajících, 2,5-5 % u dospělých a kolem 2,8 % u starších osob. Tyto procentuální poměry mohou být sporné k reálné situaci, protože o ADHD se začíná uvažovat jako o celoživotní poruše, u které jen dochází k různým zvládnutí projevů a zlepšení příznaků zhoršujících kvalitu života u jednotlivých jedinců. Poukazuje se na možnost, kdy u chlapců je typičtější hyperaktivní a impulzivní projev, který dále může vést k rozvoji komorbidit, jako jsou poruchy chování a rizikové chování (drogy, alkohol). Dívky naopak převažují v poruchách pozornosti a jsou schopnější ve zvládnutí projevů a jejich kompenzacím. Na druhou stranu mají větší náchylnost k rozvoji duševních poruch, jako deprese, úzkosti a poruchy příjmu potravy. Tyto poruchy mohou vést ke špatné diagnóze dívek (žen) s ADHD, zároveň s historicky postupně se měnícím názorem, že porucha je hlavně chlapecká (mužská). Nejrozšířenějším subtypem je kombinovaný typ s různými poměry projevů nepozornosti, hyperaktivity a impulzivity. Odhaduje se u dvou třetin dospělých i nález další jedné komorbidity (poruchy osobnosti, úzkostné poruchy, užívání omamných látek a stimulantů). Další analýzy dat poukázaly na stálost příznaků do dospělosti, kdy kolem 15 % diagnostikovaných si zachovává původní formu ADHD a je nazývána jako perzistentní ADHD, u zhruba 65 % dochází k částečnému ústupu (reziduální ADHD). Ustupuje hlavně znak hyperaktivity, ale přetrvává porucha pozornosti [27, 28, 29].

## 2 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VZNIK A VÝVOJ

### 2.1 Etiologie

Možný vznik ADHD není jasně objasněn. Momentální studie poukazují na genetický faktor (dědění od rodičů), abnormální vývoj embrya prenatálně a možné různé vlivy během porodu (nízká porodní váha, nedonošenost), dále postnatální vliv prostředí a stravy, stravovací návyky a biochemické změny během prenatálního vývoje dítěte ze strany matky (kouření, alkohol, ostatní vystavení chemikáliím, stres, trauma, obezita). Je i podezření na rozvinutí poruchy během dospívání dítěte životním stylem přejatého od rodičů a vystavení chemikáliím zesilujících příznaky (umělá barviva, vůně, znečišťující látky). Momentální studie se zaměřují na možnou dysfunkci genů pro dopaminové receptory, dopaminový a serotoninový transportér a řadu dalších, neuroendokrinní abnormality a změny v mozku (i po úrazu). Většinou jsou příčiny pro vznik a rozvoj ADHD popisovány jako příčiny biologické [6 s. 11-12, 27].

#### 2.1.1 Změny v mozku

Změny v mozku byly vyhodnocené pomocí metaanalýzy volumetrických studií magnetické rezonance (MRI). Pacienti s ADHD vykazují přibližně 3-8 % snížený celkový objem mozku a šedé hmoty ve srovnání se zdravými pacienty. Navíc u pacientů s ADHD dochází ke ztenčování kortikální kůry v celém mozku. Nejkonzistentnějším zjištěním napříč studii je, že děti a dospělí s ADHD vykazují snížený objem částí bazálních ganglií. Konkrétně jde o pokles v pravém lentiformním (čočkovitým) jádru (tj. *putamen* a *globus pallidus*) a v *nucleus caudatus* (ocasaté jádro) [30].

#### 2.1.2 Genetický faktor

Genetické studie jsou založené na hypotéze, že ADHD je z velké míry hereditární porucha zvláště z pozitivních studií rodin, dvojčat a adopčních studií. Objevila se i velká šance dědění komorbidních poruch. Výskyt diagnózy ADHD v bližší rodině zvyšuje pravděpodobnost dalšího člena rodiny s touto poruchou. U dvojčat zvláště. Studie monozygotních dvojčat poukazují na dědičnost symptomů ADHD kolem 70–80 %, ačkoliv není jasná souvislost. Vazebné „linkage“ studie, jako další zabývající se identifikací genů hrající roli neurovývojových poruch, se zaměřují u vybrané skupiny rodin s frekvenčním výskytem onemocnění (nebo sourozenců) sdílejících fenotyp, jestli jedinci významně častěji nesdílejí některé alely. Problém nastává v rozsáhlosti sledovaného souboru osob a alel, a také ve variaci sledovaných alel od jednotlivých výzkumů [31, 32].

Celogenomové asociační studie úspěšně identifikovaly 12 významných rizikových lokusů v celém genomu, přesto se jedná přibližně o 22 % dědičnosti. Tento velký rozdíl od odhadovaných familiárních 70–80 % dává otázku, kde chybí zbylých 50–60 %. Kvůli četnému výskytu poruchy nelze vysvětlit tento případ nově vzácně vzniklými mutacemi. Řada výzkumů je hypoteticky zaměřená na možnost vlivu prostředí. Aby bylo možné odlišit interakce mezi geny a prostředím od hlavních genetických účinků, studie kombinovaly specifické rizikové alely (týkající se především genů neurotransmiterů) a specifické expozice (např. sociální stresory, jako je intrauterinní expozice látkám a psychosociální rizikové faktory). Navzdory některým studiím, které našly sugestivní výsledky, dosud chybí přesvědčivé opakované provedení daných studií [27, 31, 33].

Jiný přístup se zaměřuje na epigenetické modifikace u jedinců s ADHD. Ačkoli tento přístup nemůže sám o sobě vysvětlit chybějící dědičnost, dosud naznačoval rozdílnou metylaci DNA v genech souvisejících s monoaminergními a GABAergními systémy a také v genech zapojených do neurovývojových procesů [25, 29, 31].

### **2.1.3 Geny s nálezy polymorfismů podezřelých z patogenity ADHD**

Na vzniku a rozvoji ADHD se podílí řada genů, ale neexistuje důkaz o jednom přímém činiteli. Jedná se pravděpodobně o pospolném působení a podílu mnoha genů na rozvoji této poruchy. Mezi hlavní kandidáty náleží geny dopaminergního, serotonergního, noradrenergního, acetylcholinového a GABAergního systému, kdy dopaminergní systém má převládající vliv nad ostatními v rozvinutí poruchy i svým působením v neuronech ostatních systémů. Mluvíme o genech zodpovědných za transportéry a receptory transmiterů, a některých enzymů [31, 34].

#### **2.1.3.1 Výčet genů podezřelých z patogenity ADHD**

##### **Dopaminový systém**

- DRD1 – gen pro dopaminový receptor D1
- DRD2 – gen pro dopaminový receptor D2
- DRD3 – gen pro dopaminový receptor D3
- DRD4 – gen pro dopaminový receptor D4
- DRD5 – gen pro dopaminový receptor D5
- DAT1 – gen pro dopaminový transportér
- DBH – gen pro dopamin-beta-hydroxylázu

##### **Serotonergní systém**

- HTR1A – gen pro serotoninový 1A receptor
- HTR1B – gen pro serotoninový 1B receptor
- HTR1D – gen pro serotoninový 1D receptor

- SLC6A4 – gen pro serotoninový transportér (5HTT)
- TDO2 – gen kódující protein pro tryptofan 2, 3- dioxygenázu

#### **Noradrenergí systém**

- ADRA 1A – gen pro adrenergí  $\alpha$  1A-receptor
- ADRA 2A – gen pro adrenergí  $\alpha$  2A-receptor
- ADRA 2C – gen pro adrenergí  $\alpha$  2C-receptor
- SLC6A2/NET – gen pro noradrenalinový transportér

#### **Acetylcholinový systém**

- CHRNA4 – proteinová podjednotka neuronového acetylcholinového receptoru alfa-4
- CHRNA7 – proteinová podjednotka neuronového acetylcholinového receptoru alfa-7

#### **GABAergní systém**

- GABRB 3 – gen kódující beta-3 podjednotku receptoru pro kyselinu gama-aminomáselnou

#### **Jiné geny**

- COMT – gen pro katechol-O-metyl transferázu
- SNAP 25 – synaptosomálně asociovaný protein, 25kDa
- TACR1 – gen pro tachykininový receptor 1
- TPH1 – gen pro tryptofan hydroxylázu 1
- TPH2 – gen pro tryptofan hydroxylázu 2
- MAOA – gen pro syntézu monoaminoxidázy A
- GAD1 – gen pro glutamát dekarboxylázu 1

[31, 34, 35]

### **2.1.4 Epigenetika**

Dědičnost je uznaná za hlavní důvod vzniku poruchy, ale nevysvětluje významnou variabilitu, která samotné familiárně děděné genetice nelze připsat. Metody epigenetiky odhalují, jak může být genotypová exprese zprostředkována řadou proměnných včetně vnější expozice prostředí, interindividuálních vývojových variací a genomem samotným. Epigenetické modifikace (metylace) mají velký vliv na neurobiologické a vývojové procesy, a tím i na řadu neurovývojových poruch [36].

Epigenetika zkoumá dědičné změny v genové expresi, ke kterým dochází beze změn v sekvenci DNA. Několik epigenetických mechanismů může pod exogenním vlivem změnit funkci genomu. Výzkumy in vitro, na zvířatech a lidech identifikovaly několik tříd environmentálních chemikálií, které modifikují epigenetické značky. Zahrnují kovy (kadmium, arsen, nikl, chrom), proliferátory peroxizomů (trichloretylen, kyselina dichloroctová, kyselina

trichloroetová), látky znečišťujících ovzduší (těžké aromatické uhlovodíky) a látky narušující endokrinní a reprodukční funkci (perzistentní organické polutanty, dioxin) [36, 37].

Metylace DNA je kovalentní modifikace, kterou po buněčném dělení dědí somatické buňky. 5-methyl-cytosin (5MeC) představuje 2-5 % všech cytosinů v savčích genomech a nachází se především na CpG dinukleotidech (cytosin-fosfát-guanin). Metylace DNA se podílí na regulaci mnoha buněčných procesů, včetně struktury a remodelace chromatinu, inaktivace X-chromozomu, genomového imprintingu, stability chromozomů a genové transkripce [37].

Histony jsou globulární proteiny, které procházejí posttranslačními úpravami, které mění jejich interakci s DNA a jinými jadernými proteiny. Histony H3 a H4 mají dlouhé „ocasy“ vyčnívající z nukleozomu, které lze kovalentně modifikovat acetylací, metylací, ubikvitinací, fosforylací, sumoylací, citrulinací a ADP-ribosylací, a tak ovlivnit strukturu chromatinu a genovou expresi [37].

MikroRNA (miRNA) je jednovláknová RNA o délce 21–23 nukleotidů, která je transkribována z DNA, ale není překládána do proteinů (nekódující RNA). Zralá miRNA je částečně komplementární k jedné nebo více molekulám messenger RNA (mRNA). Hlavní funkcí miRNA je down-regulace genové exprese interferencí s funkcemi mRNA [37, 38].

Ačkoli mechanismus (mechanismy), kterým tyto chemikálie narušují epigenom, není plně znám, mnoho studií naznačuje změnu v expresi anebo aktivitě enzymů, které modifikují DNA a histonové konce. Mluvíme o DNA metyltransferázách a histon metyltransferázách, deacetylázách a demetylázách. Pozornost získává i BDNF, které je regulováno miRNA a je důležitý pro neuronální růst a synaptickou plasticitu. Podílí se na presynaptické a postsynaptické kontrole uvolňování a regulace neurotransmiterů, jako je serotonin, glutamát, GABA, dopamin a katecholaminy [37, 38].

Hodnoty jak různých miRNA, tak BDNF mají potenciál jako biomarkery v diagnostice ADHD, problémem jsou nesrovnalosti ve výzkumech mezi sebou a nedostatečné upřesnění dat jednotlivých pacientů. Mluvíme o rase, prostředí, jejich samotném zdravotním stavu, jako je těhotenství nebo výskyt komorbidní poruch. Komorbidní poruchy mají velký význam pro tyto biomarkery, protože jejich hodnoty ve vlastních analýzách fluktuují (zvýšené i snížené hodnoty) pro miRNA i BDNF. ADHD je často komorbidní s řadou mentálních poruch, které mohou tyto testy ovlivňovat. Je potřeba zmínit, že se jeví rozdíly mezi ženami a muži v obou možných biomarkerech (BDNF a variacích miRNA) [37, 38, 39].

### 2.1.5 Epigenetika a ADHD

Pozornost si získává hlavně metylace DNA (DNAm), protože jde v současnosti o nejlépe pochopený a nejrozšířenější epigenetický marker ve vztahu k ADHD. DNAm může označovat, stabilizovat nebo řídit regulaci genomových oblastí přidáním methylových molekul k párům bází DNA, typicky v CpG dinukleotidech. Rostoucí zájem o DNAm pramení z důkazů, že je ovlivňována jak genetickými, tak environmentálními faktory již v těhotenství (např. dietou, expozicí chemikáliím a negativním psychosociálním vlivům), hraje zásadní roli v normálním vývoji, včetně zrání a funkce mozku a narušení vzorců DNAm souvisí s četnými zdravotními následky, včetně neurovývojových a psychiatrických poruch. Hlavní omezující faktor pro výzkum u lidí se týká buněčného typu a tkáňově specifické povahy vzorců DNAm. Zkoumá se hlavně ve snadno dostupných tkáních jako jsou sliny a krev, které nemusí odrážet vzory DNAm v zájmovém orgánu (mozek) [37, 40].

Z epigenomových asociačních studií (EWAS) byl nalezen jeden atraktivní případ, a to metylace VIPR2. VIPR2 kóduje receptor pro vazoaktivní střevní peptid (VIP), malý neuropeptid, který je široce exprimován v centrální nervové soustavě, kde funguje jako neurotransmitter i neuroendokrinní hormon, regulující několik procesů důležitých pro náladu a chování, jako je cirkadiánní rytmus. Zvláštností je, že u mužů byl méně metylován a u žen více než u kontrolních skupin. Jeho výskyt koreloval u dětí s prenatálními riziky pro ADHD, které se týkaly špatného zdraví matek (obezita) [40].

Ke změnám způsobeným metylací a dalšími epigenetickými mechanismy dochází různorodě během celého života jedince. Pro tuto vlastnost je složitější provádět výzkumy a musí se sjednotit na určitém intervalu věků pacientů pro správnější výsledky. Momentálně epigenetika nabízí dobré východisko pro diagnostiku a porozumění řady mentálních poruch s neurodegenerační povahou. Jedná se o poměrně nový obor a stále se vyvíjí [37, 40].

### 2.1.6 Faktory perinatální a prenatální

Už delší dobu se výzkumy zabývají možností spojení mezi embryonálním vývojem, porodními komplikacemi a rozvojem ADHD. Děti se často rodí s nižší porodní váhou, předčasně anebo déle po porodním termínu s vyšším Apgar skóre (slouží k vyhodnocení vitality a poporodní adaptace novorozence). V prenatálním období vývoje dítěte se ukázala korelace s řadou vlivů. Mluvíme často o vlivech životního stylu, zdraví a expozice matky chemikáliím. Zneužívání drog, tabáku a alkoholu, užívání antidepresiv a přítomnost mentálních problémů, vysoký krevní tlak, diabetes, hypertyreoiditida, dlouhodobé užívání paracetamolu a vystavení

toxickým látkám (olovo, pesticidy). V rámci studii byla opomenuta možnost opačného případu, kdy zkoumaný vliv není faktor způsobující ADHD, ale předpověď diagnózy této poruchy u dítěte i matky. Příkladem je nedonošenost novorozence. Jedná se o jeden z faktorů vzniku, nebo se děti s genetickým nositelem rodí předčasně, nebo jsou matky s ADHD náchylnější k předčasnému porodu a porodním komplikacím z řady dalších důvodů. A v jaké míře se tyto možnosti ovlivňují a navyšují [27, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47].

K uvážení je i vystavování mateřskému stresu, které zvyšuje riziko problémů s chováním a duševním zdravím později v životě. Epidemiologické a případové studie poukazují na účinky mateřského stresu na neurovývoj potomstva, kognitivní vývoj, negativní afektivitu a temperament, a psychiatrické poruchy. Účinky prenatálního stresu se liší v různém gestačním věku, případně v závislosti na vývojové fázi specifických mozkových oblastí a okruhů, stresového systému a imunitního systému. Pozorované biologické koreláty u prenatálně stresovaných potomků jsou odchylky v neurovývoji, neurokognitivní funkci, cerebrálním zpracování, funkční a strukturální mozkové konektivitě zahrnující amygdalu a (pre)frontální kortex, změny v ose hypotalamus-hypofýza-nadledviny a autonomním nervovém systému [48].

### **2.1.7 Vystavení toxinům (neurotoxinům) během života**

Jedná se o řadu činitelů podezřelých z mnoha účinků na vývoj mozku dětí a dospívajících. Pomocí zobrazování mozku bylo prokázáno, že expozice olova v dětství i prenatální expozice tabáku a organofosfátovým pesticidům jsou spojeny se změnami ve struktuře mozku, které jsou v souladu s ADHD. Údaje jsou slabší pro jiné toxiny, ale řada nových studií naznačuje, že organofosfátové pesticidy, rtuť, polybromované difenyletery (PBDE), polychlorované bifenyly (PCB), perfluorované sloučeniny (PFC), ftaláty, bisfenol A a znečišťující látky ve vzduchu mohou být rizikovými faktory pro ADHD nebo chování související s ADHD. Mnoho toxinů, jako je olovo, PCB, bisfenol A, mangan a rtuť, narušuje dopaminové nebo dopaminergní neurony v prefrontálním kortexu. Toto narušení je v souladu s hypotézou, že ADHD je způsobeno nedostatkem nebo nerovnováhou dopaminu v prefrontálním kortexu [49].

#### **2.1.7.1 Olovo**

Nejrizikovějšími skupinami jsou plody a skupiny mladších dětí v období s nejrychlejším vývojem v těle. Vystavení nízkým prahovým koncentracím olova u dětí do 6 let může vést ke snížení IQ, poruchám učení, poruchám pozornosti, poruchám chování, opožděnému vývoji

a poškození sluchu. Vysoké expozice mohou způsobit řadu reakcí spojených s vývojem mozku a nervů, hematopoézy a funkcí ledvin. Během těhotenství je olovo schopné projít skrz krevní placentární bariéru k plodu, včetně minulým expozicím matky, kdy olovo je schopné se uvolnit během stresových situací do krevního oběhu z tkání matky [49].

#### **2.1.7.2 Rtuť**

Rtuť, díky svému tekutému stavu za normálních podmínek, se vyskytuje v přírodě v elementární podobě hojně i na povrchu. V půdě, vodách i ve vzduchu se stává v rámci působení toxickým kontaminantem. Jako olovo je pro plod a děti s rychle rozvíjející se nervovou soustavou neurotoxinem. V historicky zaznamenaných polucích metylrtuťí zvláště v infikovaných oblastech s rybolovem, těhotné matky požívající ryby byly bez známek neurovývojového poškození. Naopak, nově narozené děti těchto matek, se rodily těžce postižené. Toto poukazuje na citlivost nervového systému plodu na sloučeniny rtuti oproti nervovému systému dospělého jedince [50].

#### **2.1.7.3 Polychlorované bifenyly (PCB)**

Jsou více známé jako karcinogeny, ale jsou také neurotoxiny. Kvůli své vysoké stabilitě se mohou rozkládat v přírodě mnoho let a dochází i k jejich kumulaci v živých organismech. Dochází k jejich ukládání v tukové tkáni a jsou schopné se vázat k sedimentům (např. na mořském dně). Některé klinické kazuistiky poukazují, že těhotné ženy s vysokou hladinou PCB v krvi častěji porodí potomky s různými neurovývojovými poruchami (nižší IQ) [50].

#### **2.1.7.4 Polyvinylchlorid (PVC), ftaláty a bisfenol A (BPA)**

Při spalování, zahřívání a používání uvolňují toxické látky do ovzduší. Výrobní proces PVC je navržen použitím chloru a produkci dvou škodlivých látek, vinylchloridu a etylenchloridu. Oba jsou schopné poškodit ledviny, plíce, kardiovaskulární, imunitní a nervový systém. Dále ftaláty a bisfenol A, které se přidávají jako změkčovadla do plastů, jsou schopné se z nich uvolňovat a mají negativní účinek na játra, reprodukční a nervový systém. Systematický přehled stovek studií zaměřených na BPA, ftaláty a další chemikálie narušující endokrinní systém, zjistil významnou pozitivní korelaci expozice těmito látkám s poruchami autistického spektra a s ADHD. Tyto kontaminanty často hrají klíčovou roli v mutacích souvisejících s dopaminergním a GABAergním systémem. Všechny tyto látky jsou známe karcinogeny anebo podezřelé z karcinogenity a teratogenity [50, 51].

### **2.1.7.5 Vliv diety a určitých potravin – umělá barviva, konzervační látky a salicyláty**

Řada odborníků, kvůli vedlejším účinkům medikací, se rozhodla experimentovat s alternativní léčbou skrze změnu diety pacientů. Ze studií suplementárních a eliminačních diet došlo ke zlepšení stavu pacientů s ADHD, ale nikoli k vymizení příznaků. Pacientům byly podávány suplementy s železem, zinkem, hořčíkem a jodem, a zvýšený příjem polynenasycených mastných kyselin, které mírně zlepšily projev příznaků, ale pouze na základě doplnění diety nedostatků některých látek. Tyto prvky jsou důležité pro dobrý vývoj a funkci mozkových funkcí, a enzymů. V základě se jedná o elementy zdravé diety pro jakéhokoliv člověka a spíše korelují s možnou nezdravou dietou před počátkem léčby. V případě eliminačních diet, šlo hlavně o vysazení umělých barviv, konzervantů a salicylátů nepřírodně se nacházejících v potravinách. Došlo ke snížení projevů hyperaktivity v některých dětech, ale ne k úplné eliminaci příznaků. Existují pozitivní výsledky u výzkumů zabývajících se testováním zhoršení příznaků u ADHD a autistického spektra, v případě požívání určitých syntetických barviv (citrónová červeň 2, Red 40). Umělá potravinářská barviva obvykle obsahují složky ropy a vyrábí se chemickým procesem, který zahrnuje formaldehyd, anilin, hydroxidy a kyselinu sírovou. Většina nečistot v potravinářských barvivech je ve formě solí nebo kyselin. Někdy mohou být jako nečistoty přítomny olovo, arsen a rtuť [52, 53, 54].

## **3 DIAGNOSTIKA**

### **3.1 Diagnostika používaná**

Většinou ji stanovuje obvodní lékař (pediatr), popřípadě na podezření posílá s anamnézou k odborníkovi, psychologovi či psychiatrovi (psychoterapeutovi). U dětí se uplatňují i speciální pedagogická centra a pedagogicko-psychologické poradny. Dochází k prověření anamnézy a formulování diagnózy. Tento proces může trvat několik týdnů dle návštěv, skládá se i z psychologických (škála Connersové, testy pozornosti, WURS) a fyzických testů. Dochází k vyloučení jiných příčin (poruch) a stanovuje se vhodná terapie. I přes významné nálezy v oblasti biologických příčin této poruchy, zůstává diagnostika v podstatě hlavně psychologicky-behaviorální [4 s. 17-20, 6 s. 78].

V případě diagnózy dospělých pacientů se využívá screeningových dotazníků. ASRS (ADHD Self-Report Scale) vytvořený spoluprací WHO s Newyorskou lékařskou univerzitou a Harvardskou lékařskou školou v roce 2003, obsahuje 18 otázek, které může vyplnit sám pacient. Má dvě části, první část je důležitější a sama o sobě poukazuje na ADHD diagnózu, druhá část s vyšším počtem bodů upřesňuje postižení. Online je dostupný tento test jako samotný tištěný vzor, tak i elektronický dotazník, dostupný z webu: „<https://psychology-tools.com/test/adult-adhd-self-report-scale>.“ Dále se využívá diagnostický rozhovor pro ADHD u dospělých (DIVA-5), klinická diagnostická škála ADHD pro dospělé (ACDS v1.2) a diagnostický rozhovor Connersové pro dospělé ADHD pro DSM-IV (CAADID) [55].

### **3.2 Diagnostika založená na metodách magnetické rezonance**

Nyní se stále pracuje na principu známé kontroly a pacienta. Při využití metod skenování struktury mozku a jeho funkcí, je pro dětské a náctileté pacienty zřejmě viditelná změna na snímcích oproti zdravé kontrole. V případě perzistentní ADHD již méně a poukazuje na zpomalenou maturaci mozku. Jedná se o snížený objem vrstvy bílé kůry mozku a sníženého i zvýšeného objemu šedé kůry, změny v jejich struktuře (mikrostruktuře) a vedení nervů. Při stimulaci dochází k přehnané reakci aktivace center v mozku a zpětně k jejich snížené iniciaci inhibice. Významnými oblastmi jsou parietální lalok, mozkový trámec (corpus callosum) a limbický systém (zahrnuje basální ganglia). Meta-analýzy výzkumů poukazují na obdobné oblasti nálezu přičinění, ale nachází se v nich odchylky. Obdobné změny jsou u dalších samostatně existujících nemocí (BPD), které se objevují také jako komorbidní poruchy u ADHD a podobného ASD. Jednotlivé provedené analýzy mají významné rozdíly mezi

nemocnými a zdravou kontrolou, ale v rámci svých vlastních provedení obsahují málo pacientů (vzorků) k pozorování a potřebují budoucí přezkoumání s větším počtem pacientů. Pro dané analýzy se využívá metod funkční magnetické rezonance (fMRI) a difúzní MRI (DTI) [56, 57, 58, 59, 60, 61].

### **3.3 Molekulární diagnostika ADHD**

Momentálně je ADHD stále diagnostikována převážně klinickou cestou. Je velmi variabilní poruchou, která je pacient od pacienta trochu jiná. To samé se týká i snahy o její laboratorní diagnostiku. Existuje již mnoho studií, které se snaží objasnit původ. Tyto snahy se kříží v pomezí genetiky a vlivu prostředí, a poukazují na možný epigenetický efekt.

V případě genů, které jsou podezřelé z patogenity ADHD je možné využít ke stanovení polymorfismů metody PCR (polymerázová řetězová reakce) a jejich modifikací. Pro hledání možných genů spojených s ADHD je potřeba využít metod s rozsáhlejšími daty. Pro takové metody mají příznivé výsledky GWAS a EWAS [62, 63, 64, 65].

#### **3.3.1 PCR**

Primárním účelem polymerázové řetězové reakce (PCR) je rychle vytvořit mnoho kopií specifické oblasti DNA nebo RNA v cyklické reakci o třech teplotních schodech, aby mohla být adekvátně detekována, často elektroforézou na agarózovém gelu. PCR se běžně používá k amplifikaci, modifikaci a klonování genů pro studie exprese. Existuje mnoho dalších aplikací pro PCR, včetně testování otcovství, biologických vztahů, genotypizace myší, diagnostiky genetických chorob, forenzní analýzy a hledání bakterií a virů.

Pro využití PCR je potřeba znát sekvence bází amplifikovaného úseku molekuly DNA v genu nebo je potřeba znát jejich primerů. Tohoto se hodí pro experimentální stanovení polymorfismů pro jednotlivé geny podezřelých z patogenity ADHD. Výhodami je vysoká citlivost (jsou schopné identifikovat bodové mutace), potřeba ne příliš velkého množství vzorku DNA a poměrně krátká doba provedení. V případě bodového polymorfismu u genu je možné využít i DNA čipů [62, 63, 64, 65].

#### **3.3.2 Sekvenace**

Je to proces, při kterém se zjišťuje primární struktura zkoumaného biopolymeru (DNA). Sekvenční analýza je v laboratorní medicíně kritická pro identifikaci nově se objevujících patogenů nebo nových genotypů existujících patogenů, pro identifikaci důležitých evolučních

změn v genomech uznaných patogenů a pro ověření neobvyklých laboratorních nálezů, jako je získání specifického patogenu z nového druhu nebo nové zeměpisné oblasti [66].

### **3.3.2.1 Sangerovo sekvenování**

Tato technologie hraje roli při ověřování výsledků PCR a používá se k poskytování dat genetické sekvence potřebných pro fylogenetickou analýzu, epidemiologické studie a forenzního vyšetřování.

Při Sangerově sekvenačním přístupu je amplifikovaná DNA nebo komplementární DNA (cDNA) nasedána na radioaktivně značený oligonukleotidový primer a poté prodloužena enzymem DNA polymerázou, který obsahuje směs 4 deoxynukleotidových trifosfátů (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) a aspoň jeden dideoxynukleotidtrifosfát ukončující řetězec (ddATP, ddGTP, ddCTP, ddTTP). Zahnutí koncentrací omezujících rychlost ddNTP zastaví prodlužovací reakci, protože ddNTP jsou začleněny, což vede k odlišitelným fragmentům DNA různých délek. Konečným produktem je směs sekvencí DNA o různých délkách, které začínají radioaktivně značeným primerem a končí dideoxynukleotidtrifosfátem. Postupy sekvenování jsou nejučinnější pro amplikony v rozsahu od 100 do 800 bp [66].

Spektrum variací DNA v lidském genomu zahrnuje malé změny bází (substituce), inserce a delece DNA, velké genomové delece exonů nebo celých genů a přestavby, jako jsou inverze a translokace. Tradiční Sangerovo sekvenování je omezeno na objevování substitucí a malých insercí a delecí. U zbývajících mutací se často provádějí specializované testy, jako je fluorescenční hybridizace in situ (FISH) pro konvenční karyotypizaci nebo mikročipy komparativní genomové hybridizace (CGH) pro detekci submikroskopických změn počtu chromozomálních kopií, jako jsou mikrolece [67].

### **3.3.2.2 NGS (sekvenování nové generace)**

Všechny platformy NGS provádějí paralelní sekvenování milionů malých fragmentů DNA. Bioinformatické analýzy se používají ke spojení těchto fragmentů mapováním jednotlivých čtení do lidského referenčního genomu. Každá ze tří miliard bází v lidském genomu je sekvenována několikrát, což poskytuje vysokou hloubku pro poskytnutí přesných dat a náhledu na neočekávané variace DNA. NGS lze použít k sekvenování celých genomů nebo omezení na specifické oblasti zájmu, včetně všech kódujících genů nebo malého počtu jednotlivých genů. Řada metod sekvenování závisí na předběžné znalosti zkoumaného genu nebo lokusu. NGS je však zcela neselektivní a používá se k dotazování úplných genomů nebo exomů, aby se objevily zcela nové mutace a geny způsobující onemocnění [67].

### 3.3.3 GWAS

Celogenomová asociační studie je observační studií celé genomové sady genetických variant u různých jedinců s hledáním varianty spojené s určitým znakem. Tyto studie se zaměřují na asociace mezi jednonukleotidový polymorfismy (SNP) a rysy definující lidská onemocnění, a jiné varianty genů. GWAS se také používají k nalezení genetických variant, které přispívají k variacím v kvantitativních vlastnostech, které nejsou nemocemi, jako je výška nebo váha. Pokud existuje významný statistický důkaz, že jeden typ varianty (jedna alela) je častější u lidí s touto nemocí, říká se, že varianta souvisí s nemocí. Přidružené SNP jsou pak považovány za označení oblasti lidského genomu, které mohou ovlivnit riziko onemocnění [68, 69, 70].

GWAS nám identifikuje lokusy, ne geny a seznamy genetických lokusů nedávají informace o mechanismu a které geny jsou kauzální. Jedním z poznatků projektu ENCODE (dostupně z: <https://www.encodeproject.org/>) je, že GWAS „hity“ leží přednostně v regulačních oblastech genomu (enhancery, promotory a další méně dobře kategorizované prvky). Kombinuje návrhy epidemiologických studií a techniky molekulárně genetické analýzy. Zaplavily mnoho oblastí klinického a základního výzkumu objevy genů, včetně těch v reprodukční medicíně. V GWAS se porovnávají frekvence alel běžných genetických variant mezi případy (ty, které jsou postiženy onemocněním) a kontrolami. Běžné varianty jsou varianty s menší frekvencí alel vyšší než asi 5 % (frekvence se v různých populacích liší). Pro provedení GWAS je potřeba široké škály dat. Musí se shromáždit fenotypové informace od tisíců až sta tisíců jedinců, dále extrahovat DNA a genotypovat minimálně půl milionů jednonukleotidových polymorfismů (SNP). Výběr a asociace jednotlivých alel je provedena počítačovým softwarem. Nakonec je potřeba identifikovat asociační signál a najít významné hodnoty (hity). Výsledky jsou interpretovány do poměrů šancí mezi případy a kontrolní skupinou. Nalezení poměru šancí, které se významně liší od 1, je cílem GWAS, protože to ukazuje, že SNP je spojena s onemocněním. Nová generace GWAS nyní zahrnují testy funkce a testování vzorců genové exprese nejbližších sousedních genů v relevantních tkáních [68, 69, 70].

#### 3.3.3.1 Skóre polygenního rizika

Skóre polygenního rizika (PRS) využívá souhrnné statistiky výsledků SNP z velkých GWAS k predikci klinicky významných proměnných. Myšlenkou PRS je poskytnout predikci genetického rizika vzhledem k velkému souboru SNP pro každého jedince a použít ji jako

prediktivní nástroj pro konkrétní rys. Tohoto se snaží studie naplnit i u neurovývojových poruch, včetně ADHD. Stále se jedná o předmět výzkumu [71].

### 3.3.4 GWAS a ADHD

Momentálně se jedná o jednu z nejvíce potentních metod ke zjištění etiologie a mechanismu ADHD. V průběhu let dochází k jejímu vývoji a významnějším objevům důležitým jak pro diagnostiku ADHD, tak ostatních geneticky podmíněných poruch.

V článku „*Polygenic Transmission and Complex Neuro developmental Network for Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Genome-Wide Association Study of Both Common and Rare Variants*“ publikovaný v „*American Journal of Medical Genetics Part B*“ k červenci 2013, autoři prezentují důkaz souvislosti SNP variací a zvýšenou zátěž vzácných CNV (variabilita počtu kopií) u zkoumaných pacientů s ADHD [72].

V článku „*Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention-deficit/hyperactivity disorder*“ publikované v „*Nature Genetics*“ k lednu 2019 pojednávají autoři o prvně nalezených 12 celogenomově významných lokusech, které se vyskytovaly u pacientů s ADHD a mají vypovídat o značné části dědičnosti [73].

V dalším novějším článku „*Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains*“ publikované v „*Nature Genetics*“ k únoru 2023 autoři interpretují možných 27 rizikových lokusů, které by mohly zodpovídat za vznik a dědičnost ADHD, a dalších neurovývojových poruch, které se často objevují samostatně anebo jako komorbidity [74].

### 3.3.5 EWAS (epigenomové asociační studie)

Stejně jako GWAS vyrostly z oblasti genetické epidemiologie. Vycházejí z rozvíjejícího se oboru epigenetické epidemiologie, přičemž obě mají za cíl porozumět molekulárnímu základu rizika onemocnění. EWAS zkoumá celé genomové sady kvantifikovatelných epigenetických značek (např. metylaci DNA) u různých jedinců za účelem odvození asociací mezi epigenetickou variací a konkrétním identifikovatelným fenotypem (znakem). Když se změní vzorec, jako je metylace DNA na specifických lokusech, čímž se odliší fenotypově postižené případy od kontrolních jedinců, je to považováno za znamení, že došlo k epigenetické perturbaci, která je následně asociována s fenotypem. Epigenom je řízen jak genetickými, tak environmentálními faktory, což způsobuje, že je vysoce dynamický a komplexní. Epigenetická informace existuje v buňce podobně jako nekódující RNA. DNAm v průběhu času se mění a liší mezi vývojovým stádiem a typem tkáně. Posttranslační histonové modifikace zahrnují, aniž by

byl výčet omezující, metylaci, acetylaci a fosforylaci na jádrových histonových koncích. Tyto posttranslační modifikace jsou čteny proteiny, které pak mohou modifikovat stav chromatinu v tomto lokusu. Epigenetická variace vzniká třemi odlišnými způsoby, může být zděděna, a proto může být přítomna ve všech buňkách dospělého jedince včetně zárodečné linie, může se vyskytovat náhodně a být přítomna v podskupině buněk u dospělého jedince, jejíž množství závisí na tom, jak brzy ve vývoji k variaci dochází, nebo může být vyvolána v důsledku faktorů chování nebo prostředí [75].

EWAS již dříve spojoval změny metylace s několika nemocemi a komplexními stavy, které nemají známou epidemiologii, a proto jsou klíčové pro identifikaci epigenetických faktorů, které přispívají nebo jsou důsledkem patogeneze těchto nemocí [76].

Jednou z výzev EWAS bude typizace epigenetiky pro jednotlivé etnické skupiny. Z výzkumů se potvrdila různá metylace u jednotlivých skupin. Navíc doteď se provádělo zkoumání hlavně na běloších z evropského kontinentu. Bude potřeba rozšířit výzkum na ostatní etnické skupiny. To samé se týká i věkových skupin. Dochází k různým metylacím DNA v tkáních podle věku zkoumaných jedinců. Mezi další matoucí faktory, které by měly být při studiích DNAm upraveny, patří pohlaví, expozice chemikáliím a relevantní faktory životního prostředí [77].

Nejnovější software EWAS2.0 byl vyvinut na základě našeho „populačního epigenetického rámce“ a může provádět studii asociace jediného markeru v celém epigenomu, studie asociace methylačního haplotypu (meplotypu) celého epigenomu a metaanalýza asociace celého epigenomu [78].

EWAS je poměrně mladý obor. Snahy o jeho rozvoj a rozšíření dali vzniknout třem EWAS atlasům *EWAS Catalog* (dostupné z: <http://www.ewascatalog.org/>), *EWASdb* (dostupné z: <http://www.bioapp.org/ewasdb/>) a *EWAS Atlas* (dostupné z: <http://bigd.big.ac.cn/ewas>), které do budoucna přispějí k šíření vědeckých poznatků o EWAS [79, 80]

### **3.3.6 EWAS a ADHD**

Methylace DNA (DNAm) je jedním z nejčastěji studovaných epigenetických mechanismů usnadňujících souhru genomických a environmentálních faktorů, které mohou přispívat k externalizaci chování a souvisejícím psychiatrickým poruchám. Tato epigenetická modifikace zahrnuje methylovou skupinu připojenou k poloze uhlíku 5 cytosinu v dinukleotidu CpG, čímž se mění chemické vlastnosti molekuly DNA a je méně dostupná pro transkripční faktory. Existují však výjimky, obecně hypermethylace CpG míst v promotorové oblasti genu

vede ke genové represi, která ovlivňuje transkripční profil buňky a v konečném důsledku i chování jedince [76, 81].

Vzorce DNAm jsou specifické pro buněčný typ, a proto se výsledky studie mohou značně lišit v závislosti na původu analyzované tkáně. Tato typová specifičnost buněk také znamená, že nálezy získané v různých tkáních by měly být interpretovány primárně v kontextu této tkáně. Asociace mezi DNAm profily a externalizujícím chováním mohou odrážet kauzální účinky na chování, ale mohou také představovat důsledky analyzovaného chování. Alternativně by DNAm profily mohly být biomarkery pro kauzální faktory, které nezávisle na DNAm ovlivňují externalizační problémy. DNAm je mimo jiné ovlivněna stárnutím, což znamená, že výsledky studií v dětství nejsou přímo srovnatelné s výsledky studií zahrnujících dospělé. Různé epigenetické faktory mohou hrát roli v chování v různých vývojových stádiích, tak jako u ADHD [75, 81].

Metaanalýzy různých studií poukazují stále na nejasné výsledky. EWAS hity jsou v šíři provedených EWAS velmi početné, ale zároveň různorodé a společné výsledky sdílí málo EWAS mezi sebou. Předchozí asociační studie v celém epigenomu (EWAS) pro externalizující chování byly omezené ve velikosti vzorku, a proto stále chybí kandidátní geny a biomarkery s robustními důkazy [81].

### **3.3.7 Srovnání metod**

Metody PCR jsou vhodné pro identifikaci polymorfismu v genu, který již známe. Slouží k experimentálnímu prověření výskytu polymorfismu u osob, s již diagnostikovaným ADHD srovnáním s kontrolou. To samé platí pro Sangerovo sekvenování, kdy též musíme mít připravený primer pro určitý gen. Jsou omezené i počtem stanovení genových variant. NGS je dobrou metodou pro studium kandidátních genů, tak i hledání nových polymorfních variant díky možnosti sekvenace celého genomu, je ale potřeba srovnávací genom. Oproti Sangerově sekvenaci je i méně nákladnější v poměru stanovených genů. GWAS a EWAS jsou nejlepší metodou pro objev nových genů zodpovědných za ADHD. Nejsou vhodné pro studium určitého genu a polymorfismu, nevýhodou je i potřebný objem dat, který se musí shromáždit a zanalyzovat. Pro EWAS se musí specifikovat studie na určité skupiny lidí dle věku, pohlaví, etnicity a prostředí.

## 4 TERAPIE

Lékařům je doporučována tzv. „multimodální terapeutická koncepce“, upravitelná víceúčelová terapie dle potřeb pacienta. ADHD je z nového pohledu odborníků (DSM-V, MKN-11) porucha přetrvávající celý život, se změnou míry příznaků u většiny pacientů do dospělosti. Není léčitelnou poruchou, ale plně zvládnutelnou. Důležitost terapie je založená hlavně na problematice „ovlivňování každodenních aktivit“ pacienta. To, aby jedinec nebyl limitován danou poruchou, proto jde hlavně o individuálně specializovanou léčbu, zahrnující psychologické návštěvy, behaviorální terapie a medikace [4 s. 21-23].

Medikamentózní terapie je účinnou složkou celkové terapie dle srovnávacích výzkumů, kdy došlo ke zjevnému zlepšení exekutivních funkcí u dětí léčených kognitivně-behaviorální terapií a metylfenidátem, oproti dětem bez medikace a srovnatelnými výsledky s kontrolní skupinou [82].

Jako nejvhodnější léky první volby pro krátkodobou léčbu ADHD jsou metylfenidát pro děti a dospívající, a pro dospělé amfetaminy [83].

Výběr léků a jejich používání se musí měnit dle potřeb pacientů, hlavně kvůli vedlejším účinkům, i když jde o léky s nejlepším účinkem, ne pro každého jsou vhodné. Zmíněný metylfenidát a amfetaminy jsou stimulanty, jako alternativní možností jsou ne-stimulační typy léků, zvláště atomoxetin [84].

### 4.1 Psychofarmakologie

Používaná farmaka ovlivňují serotonergní, dopaminergní, noradrenergní neurotransmisi a nepřímo řadu dalších proteinů. Mají dva způsoby působení, jako přímý receptorový agonista nebo inhibitor zpětného vychytávání monoaminů [85 s.53-57].

#### 4.1.1 Stimulanty

Zvýšením účinku dopaminu a noradrenalinu zvyšují psychostimulanty účinnost aktivity prefrontálního kortexu a optimalizují výkonné a pozornostní funkce u pacientů trpících ADHD. Stimulační léky jsou spojeny se statisticky významným zvýšením krevního tlaku a srdeční frekvence. V tomto případě nastává kontraindikace s pacienty, kteří trpí kardiovaskulárními chorobami. Je doporučeno při podávání těchto léků pravidelné monitorování pulsu a krevního tlaku [86].

#### 4.1.1.1 Metylfenidát

Sloučenina, která byla poprvé syntetizována v roce 1944, známá jako metylfenidát patří do třídy fenyletylaminů a je chemicky identifikován jako metyl-2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)acetát. Existují čtyři konfigurační izomery metylfenidátu, přičemž d-threo-enantiomer je farmakologicky neaktivnější. Je lékem první volby. Používá se jako racemát 1:1 D- (více aktivní) a L-metylfenidátu. Je to stimulant působící na centrální nervovou soustavu s výraznějším účinkem na mentální aktivity a mírnější na motorické [85 s. 55, 87].

Moduluje svým farmakologickým účinkem hlavní tři proteiny: působí jako inhibitor dopaminového transportéru (DAT) a transportéru noradrenalinu (NET), a jako agonista 5-hydroxytryptaminového (serotoninového) receptoru 1A (HTR1A). Všechny tyto cíle jsou zapojeny do presynaptické signalizace, proto metylfenidát působí v regulaci tří hlavních drah neurotransmise: dopaminu, noradrenalinu a serotoninu. Nepřímo moduluje řadu dalších proteinů neurotransmisních drah, včetně adrenergních, dopaminových a glutamátových receptorů (např. alfa-2A adrenergní receptor [ADRA2A], alfa-2B adrenergní receptor [ADRA2B], beta-1 adrenergní receptor [ADRB1], dopaminové receptory 1A [DRD1] a 1B [DRD5], dopaminový receptor 2 [DRD2] a glutamátový receptor 1 [GRIA1]). Dále je schopný modulovat neurotrofické faktory zapojené do přežití a plasticity neuronů, mluvíme o BDNF a jeho receptoru růstového faktoru BDNF/NT-3 (NTRK2). Dále ovlivňuje redistribuci vezikulárního monoaminového transportéru 2 (VMAT-2) [86, 87, 88].

Mezi běžné nežádoucí účinky patří snížená chuť k jídlu, bolesti žaludku, zvýšený krevní tlak a puls, bolesti hlavy, podrážděnost a poruchy spánku. Mohou navodit úzkosti, nevolnost, neklid, závratě, hyperhidrózu, sucho v ústech a očích. Není vhodným léčivem pro těhotné a kojící ženy. Farmaceutické produkty obsahují v příbalové informaci i jiné vedlejší účinky, které jsou stále otázkou výzkumů, a to zesílení psychotických nebo manických symptomů, potlačení růstu, záchvaty, priapismus, periferní cévní onemocnění, rozmazané vidění a rizika náhlé smrti spojených se srdečními chorobami. Díky svému stimulačnímu charakteru, vzrůstá i jeho zneužívání s počtem nově léčených pacientů. Není vhodný pro pacienty s historií užívání návykových látek [86, 89].

#### 4.1.1.2 Amfetaminy (lisdexamfetamin dimesylát)

Nejužívanější formou je lisdexamfetamin dimesylát, který je inaktivní formou dextroamfetaminu (d-amfetamin), který z něj vzniká v červených krvinkách rychlostně

omezenou hydrolyzou enzymem KDM1A (lysin-specifická demetyláza 1A). Rozkládá se na l-lysin a d-amfetamin. Lék druhé volby u dětí a lék první volby pro dospělé.

Vzbuzuje stimulační aktivitu v centrálním nervovém systému primární inhibicí DAT, NET, vezikulárního monoaminového transportéru 2 (VMAT-2) a aktivací stopového aminového receptoru 1 (TAAR1), čímž reguluje zpětné vychytávání a uvolňování katecholaminů (primárně noradrenalinu a dopaminu) na synaptické šterbině. Dále inhibuje serotoninový transportní protein (SERT) a aminooxidázu (MAOA, MAOB). Nepřímo indukuje aktivaci dopaminergních a adrenergních receptorů (DRD1, DRD2, DRD5, ADRA2A, ADRA2B a alfa-2C adrenergní receptor [ADRA2C]), což přispívá k neurotransmisní signalizaci [88].

Vedlejšími účinky jsou obdobné jako u metylfenidátu, snížená chuť k jídlu, břišní diskomfort, zvýšený krevní tlak a puls, bolesti hlavy, úzkost, podrážděnost a poruchy spánku. Mezi vážnější příznaky patří zvýšená srdeční frekvence, zdvihový objem a prokrvení kosterního svalstva vlivem stimulace  $\beta$ -adrenergních receptorů. Dále  $\alpha$ -adrenergní stimulace může způsobit vazokonstrikci a následné zvýšení periferního odporu cév. Předávkování amfetaminy a jejich analogy může způsobit hyperaktivitu, hypertermii, tachykardii, tachypnoe, mydriázu, třes a záchvaty. Nejsou vhodnými léky pro pacienty s historií užívání návykových látek [90, 91].

#### **4.1.2 Ne-stimulanty**

Jsou méně účinnější než stimulancia a jsou léčivem druhé volby při kontraindikaci na stimulační typ léčiv. V jiných případech jsou sekundární medikací k primárnímu stimulantu. Například atomoxetin nebo agonisti alfa-2 receptoru ke zmírnění komorbidních tiků.

Výhodné jsou tyto medikace v případě pacientů s určitými komorbiditami. Mohou být považovány za možnosti léčby první volby při poruchách rušivého chování, tikové poruše, Tourettově syndromu a zejména poruchách souvisejících s užíváním návykových látek [86, 90].

##### **4.1.2.1 Atomoxetin**

Atomoxetin zvyšuje synaptický noradrenalin vazbou na přenašeč noradrenalinu, a je proto klasifikován jako inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu. V prefrontálním kortexu jsou transportéry noradrenalinu také zodpovědné za regulaci zpětného vychytávání dopaminu, protože transportéry dopaminu jsou v této oblasti ve snížené koncentraci. V důsledku toho atomoxetin zvyšuje jak noradrenalin, tak dopamin v synapsích v prefrontálním kortexu. Na druhou stranu má velmi nízkou až žádnou afinitu k transportérům serotoninu nebo

dopaminu a dalším receptorům, které může vysvětlit nižší účinek působení, než mají stimulační léčiva. Může být použit u léčby komorbidních poruch úzkosti a nálady, a nemá adiktivní účinek. Je vhodnějším lékem pro jedince s ADHD a psychotickou komorbidní poruchou (ODD, OCD) [86, 90, 92].

Nežádoucí účinky zahrnují somnolenci, gastrointestinální potíže (nevolnost), nauzeu a sníženou chuť k jídlu. Má pomalý nástup, plného terapeutického účinku je dosaženo asi za čtyři až šest týdnů [90].

Existují také varování pro již existující kardiovaskulární onemocnění, významné srdeční abnormality, vznikající psychotické nebo manické příznaky, agresivní chování nebo nepřátelství, účinky na odtok moči, růst, a priapismus. Použití léku musí být monitorováno [86].

#### **4.1.2.2 Klonidin a guanfacin**

Klonidin je imidazolinový derivát a guanfacin je derivát fenylacetylguanidinu. Jsou farmakologicky velmi podobné a jejich hlavním mechanismem účinku je agonistický účinek na alfa-2 adrenergní receptory v celém mozku. V mozkovém kmeni vedou alfa-2 agonisté ke snížení sympatických nervových impulsů, což vede ke snížení sympatického odtoku a následnému snížení vazomotorického tonu a srdeční frekvence (antihypertenziva). V prefrontálním kortexu vede postsynaptický alfa-2 agonismus ke zvýšené noradrenergní neurotransmisi. To zase posiluje regulační roli prefrontálního kortexu, který je zodpovědný za vedení pozornosti, myšlení a pracovní paměť. Klonidin oproti guanfacinu navíc působí na imidazolinové receptory, jejich stimulace snižuje centrálním mechanismem aktivitu sympatiku [86, 93, 94].

I když sdílejí stejný mechanismus účinku, liší se účinností, kdy guanfacin je přibližně desetkrát méně účinný než klonidin, kvůli své selektivnosti. Tyto dvě látky se také liší v metabolizaci, přičemž klonidin je primárně metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 2D6 (CYP2D6) a vylučován ledvinami a játry, a guanfacin je primárně metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a vylučován převážně ledvinami. Používají se jako léky doplňkové nebo k vlastní terapii [86, 93, 94].

Nežádoucí účinky klonidinu a guanfacinu jsou obecně považovány za velmi podobné (srovnatelný mechanismus účinku) a jsou to nejčastěji ospalost, únava, podrážděnost, nespavost a noční můry. U klonidinu byly také hlášeny sucho v ústech, sedace, bradykardie a synkopa [86, 93, 94].

Ačkoliv se jedná o účinné léky pro ADHD, jsou v porovnání se stimulačními medikacemi méně účinné. Výhodou je snížené riziko vedlejších účinků [83, 85].

#### **4.1.2.3 Ostatní léky**

Jako další alternativní léky s podobnými účinky jsou centafadin, modafinil a viloxazin. Pro léčbu ADHD se využívá řada dalších léků s nižší účinností a také pro komorbidní poruchy, související s psychotickými stavy, úzkostmi a depresí. Patří sem antipsychotika (rosperidon, aripiprazol), stabilizátory nálad (karbamazepin) a antidepressiva (bupropion, trazodon a imipramin) [83, 85].

#### **4.1.2.4 Melatonin**

Je indolový hormon syntetizovaný enzymaticky z aminokyseliny tryptofanu v epifýze. Jeho sekrece je ovlivňována světelným zářením (hlavně modrým světlem). Produkce je ovlivněna retinálním vnímáním světla a endogenní rytmičností neuronů v centrální nervové soustavě. Ovlivňuje a řídí cirkadiánní rytmus, regeneraci těla během spánku (protizánětlivý účinek) a je silným antioxidantem. Velké procento pacientů má problém s usínáním a s přerušováním spánku, proto jim může být předepisován melatonin pro lepší spaní [95].

## ZÁVĚR

ADHD je poruchou s nejvyšší pravděpodobností způsobenou genetickým, popřípadě epigenetickým faktorem. Předvedené geny korespondují s účinkem léků, předepisovaných na ADHD a v rámci šíře jejich účinku působí lehce, středně nebo silně proti dané poruše. Domněnky o rizikových faktorech perinatálních jako předčasný nebo pozdní porod a malá porodní hmotnost, nebyly dostatečně odůvodněné a nebylo definované, zda je to faktor výskytu ADHD u dítěte nebo u matky. To samé platí pro prenatální rizika, nebylo plně rozvinuté, zda ADHD trpí jen děti nebo také matky. Možnost expozice toxickým látkám se ukázala jako další alternativa rozvinutí nemoci pro neurodegenerační, destruktivní a karcinogenní (teratogenní) povahu zmíněných látek. Výsledně se dá ale dedukovat, že příčina stále bude na bázi nervového systému a DNA.

Samotná diagnostika zůstává klinická. Stále se provádí analýzy na základě diagnostikovaných pacientů a známé „zdravé“ kontroly. Metody jsem zmínila na základě pravděpodobnosti, že se jedná o genetickou poruchu způsobenou polymorfismy genů. Základem bylo odebrat, extrahovat DNA a pak použít vhodnou metodu k analýze (sekvenaci). PCR je pravděpodobně nejvíce používaná pro výzkumy mezi nižším počtem účastníků a na diagnostiku polymorfismů již známých genů. Pro objevení nových genových korelací s nemocí se používají poměrně nové metody GWAS a EWAS. Metody Sangerovy sekvenace a NGS jsem zmínila, protože jsou to metody, které lze také využít k analýze polymorfismů, pro Sangerovy sekvenace známé geny a pro NGS sekvenování celého genomu.

## SEZNAM LITERATURY

- 1 **PTÁČEK**, Radek, Hana **PTÁČKOVÁ** a Ellen **BRATEN**. K historii diagnostické kategorie ADHD. *Česká a slovenská psychiatrie*. 2020, 116(4), 190 –196. Dostupné také z: <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=1344>
- 2 **AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION**. DSM History. Online. 2024. Dostupné z: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/about-dsm/history-of-the-dsm>. [cit. 2024-06-23].
- 3 **REGIER**, Darrel A; **KUHL**, Emily A a **KUPFER**, David J. The DSM-5: Classification and criteria changes. Online. *World Psychiatry*. 2013, roč. 12, č. 2, s. 92-98. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20050>. [cit. 2024-06-23].
- 4 **REIMANN-HÖHN**, Uta. *ADHD a ADD v dospívání: dozrávání a překonávání krizí*. Přeložil Alena **BEZDĚKOVÁ**. Praha: Portál, 2018. ISBN 978-80-262-1362-8.
- 5 **ŽÁČKOVÁ**, Hana a Drahomíra **JUCOVIČOVÁ**. *Nepozornost, hyperaktivita a impulzivita: záporny i klady ADHD v dospělosti*. Praha: Grada, 2017. ISBN 978-80-271-0204-4.
- 6 **PTÁČEK**, Radek a Hana **PTÁČKOVÁ**. *ADHD - variabilita v dětství a dospělosti*. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-2930-8.
- 7 **ŞAHAN**, Nilay; **UYSAL**, Songül A a **ÇAK**, Halime T. Motor Proficiency, Manual Dexterity, and Visual Perception in School-age Children With ADHD: Contribution of Different Comorbidities. Online. *Journal of Psychiatric Practise*. 2023, roč. 29, č. 2, s. 122-136. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928199/>. [cit. 2024-06-23].
- 8 **YANG**, Binrang; **CHAN**, Raymond C K; **ZOU**, Xiaobing; , Jianning Mai; **JING**, Jin a Li, Jing. Time perception deficit in children with ADHD. Online. *Brain Research*. 2007, roč. 1170, č. 1, s. 90-96. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899307016356?via%3Dihub>. [cit. 2024-06-23].
- 9 **ZIEREIS**, Susanne a **JANSEN**, Petra. Effects of physical activity on executive function and motor performance in children with ADHD. Online. *Research in Developmental Disabilities*. 2015, roč. 38, č. 1, s. 181-191. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891422214005101?via%3Dihub>. [cit. 2024-06-23].
- 10 **GERMANÒ**, Eva; **GAGLIANO**, Antonella a **CURATOLO**, Paolo. Comorbidity of ADHD and dyslexia. Online. *Developmental Neuropsychology*. 2010, roč. 35, č. 5, s.

475-493.

Dostupné

z:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/87565641.2010.494748>. [cit. 2024-06-23].

- 11 CHUTKO, L S; YAKOVENKO, E A; SURUSHKINA, S Yu; ANISIMOVA, T I a CHEREDNICHENKO, D V.** Cognitive disorders in children with dyscalculia. Online. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023, roč. 123, č. 4, s. 85-90. Dostupné z: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2023/4/1199772982023041085>. [cit. 2024-06-23].
- 12** Specifické poruchy učení. Online. ADEHADE.CZ. S. 1. Dostupné z: <https://www.adehade.cz/specificke-poruchy-uceni/>. [cit. 2024-06-23].
- 13 MORALES-HIDALGO, Paula; VOLTAS-MORESO, Núria; HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, Carmen a CANALS-SANS, Josefa.** Emotional problems in preschool and school-aged children with neurodevelopmental disorders in Spain: EPINED epidemiological project. Online. Research in Developmental Disabilities. 2023, roč. 135, č. 1, s. 104454. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089142222300032X?via%3Dihub>. [cit. 2024-06-23].
- 14 FARAONE, Stephen V; ROSTAIN, Anthony L; BLADER, Joseph; BUSCH, Betsy; CHILDRESS, Ann C; CONNOR, Daniel F a NEWCORN, Jeffrey H. .** Practitioner Review: Emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder - implications for clinical recognition and intervention. Online. The Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2019, roč. 60, č. 2, s. 133-150. Dostupné z: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpp.12899>. [cit. 2024-06-23].
- 15 CHANG, Shao-Hsia; SHIE, Jung-Jiun a YU, Nan-Ying.** Enhancing Executive Functions and Handwriting with a Concentrative Coordination Exercise in Children with ADHD: A Randomized Clinical Trial. Online. Perceptual and Motor Skills. 2022, roč. 129, č. 4, s. 1014-1035. Dostupné z: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00315125221098324?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00315125221098324?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). [cit. 2024-06-23].
- 16 POLANSKÁ, Jitka.** *Psychologický profil a vnitřní svět dítěte s ADHD, které překračuje hranice.* zapojmevsechny.cz, 2019. Dostupné také z: <https://zapojmevsechny.cz/clanek/detail/psychologicky-profil-a-vnitri-svet-ditete-s-adhd-ktere-prekracuje-hranice>

- 17 LIANG, Xiao; QIU, Hui a LI, Shirley Xin.** Objectively measured sleep continuity in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. Online. *Psychiatry Research*. 2023, roč. 328, č. 1, s. 115447. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178123003979?via%3Dihub>. [cit. 2024-06-16].
- 18 MOCHRIE, Kirk D; WHITED, Mathew C; CELLUCCI, Tony; FREEMAN, Taylor a CORSON, Ansley T.** ADHD, depression, and substance abuse risk among beginning college students. Online. *Journal of American College Health*. 2020, roč. 68, č. 1, s. 6-10. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07448481.2018.1515754>. [cit. 2024-06-16].
- 19 LUDERER, Mathias; QUIROGA, Josep A R; FARAONE, Stephen V; JAMES, Yanli Z a REIF, Andreas.** Alcohol use disorders and ADHD. Online. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021, roč. 128, č. 1, s. 648-660. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763421003092?via%3Dihub>. [cit. 2024-06-16].
- 20 KESSLER, R C; ADLER, L A; BERGLUND, P; GREEN, J G; MCLAUGHLIN, K A; FAYYAD, J; RUSSO, L J; SAMPSON, N A; SHAHLY, V a ZASLAVSKY AM; .** The effects of temporally secondary co-morbid mental disorders on the associations of DSM-IV ADHD with adverse outcomes in the US National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A). Online. *Psychological medicine*. 2014, roč. 44, č. 8, s. 1779-1792. Dostupné z: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/effects-of-temporally-secondary-comorbid-mental-disorders-on-the-associations-of-dsmiv-adhd-with-adverse-outcomes-in-the-us-national-comorbidity-survey-replication-adolescent-supplement-ncsa/23642002A633F0B1DA2C006ABD150CF9>. [cit. 2024-06-17].
- 21 OKYAR, Esra a GÖRKER, Işık.** Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and their parents. Online. *BMC Psychiatry*. 2020, roč. 20, č. 1, s. 285. Dostupné z: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02703-z>. [cit. 2024-06-17].
- 22 ZHOU, Ke-Ying; XIAO, Zhi-Hui; CHEN, Yan-Zhao; ZHANG, Zhao-Xia; LIU, Zhi-Ping; YANG, Chun-He a GAO, Mei-Hao.** [Clinical features and risk factors of co-

- morbid tic disorder in children with attention deficit hyperactivity disorder]. Online. Chinese Journal Of Contemporary Pediatrics. 2014, roč. 16, č. 9, s. 892-895. Dostupné z: <http://www.zgdeek.com/EN/abstract/abstract13455.shtml>. [cit. 2024-06-17].
- 23** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5. edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. ISBN 978-0-89042-554-1. Dostupné také z: [https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20\\_%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf)
- 24** **PRZECZKOVÁ**, Petra, Šárka, Dalibor SLOVÁK, Petra PRZECZKOVÁ, Šárka ĎAŇKOVÁ a Miroslav ZVOLSKÝ. *Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů*. 10. revize. 2. ÚZIS: ÚZIS, 2023. ISBN ISBN: 978-80-7472-168-7. Dostupné také z: <https://www.uzis.cz/res/f/008277/mkn-10-tabelarni-cast-20200101.pdf>
- 25** **DRTÍLKOVÁ**, Ivana a FIALA, Adam. ROZDÍLNÉ DIMENZE SUBTYPŮ ADHD. Online. Česká a Slovenská Psychiatrie. 2016, roč. 112, č. 3, s. 127-132. Dostupné z: <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=1097>. [cit. 2024-06-24].
- 26** **FABIO**, Rosa A; **TOWEY**, Giulia E a **CAPRÌ**, Tindara. Static and Dynamic Assessment of Intelligence in ADHD Subtypes. Online. Frontiers in Psychology. 2022, roč. 13, č. 846052, s. 1. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2022.846052/full>. [cit. 2024-06-24].
- 27** **WILLIAMS**, Ozge C., MD, Sakshi PRASAD, MD, Amanda MCCRARY, BA, Erica JORDAN, MD, Sheryl DEVA, MBBS, Harendra KUMAR, MBBS, Jayati MEHTA, MBBS, Purushottam NEUPANE, MBBS a Aditi GUPTA, MBBS. Adult attention deficit hyperactivity disorder: a comprehensive review. *Annals of medicine & surgery*. London, 2023, 85(5), 1802-1810. ISSN 2049-0801.
- 28** **MARTIN, Joanna**. Why are females less likely to be diagnosed with ADHD in childhood than males? Online. The Lancet: Psychiatry. 2024, roč. 11, č. 4, s. 303-310. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(24\)00010-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(24)00010-5/fulltext). [cit. 2024-06-15].
- 29** **ATTOE, Darby E** a CLIMIE, Emma A. Miss. Diagnosis: A Systematic Review of ADHD in Adult Women. Online. Journal of Attention Disorders. 2023, roč. 27, č. 7, s. 645-657. Dostupné z:

- [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10870547231161533?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10870547231161533?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org). [cit. 2024-06-15].
- 30 MU**, Shu Hua, Hui Jun WU, Jian ZHANG a Chun Qi CHANG. Structural Brain Changes and Associated Symptoms of ADHD Subtypes in Children. *Cerebral cortex*. 2022, 32(6), 1152-1158. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/cercor/article/32/6/1152/6353185?login=false>
- 31 KUŽELOVÁ**, H, M MACEK, Jiří RABOCH a Radek PTÁČEK. Genetická variabilita u poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2014, 77/110(4), 423-427. Dostupné také z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2014-4-1/geneticka-variabilita-u-poruchy-pozornosti-s-hyperaktivitou-adhd-49297>
- 32 FARAONE**, Stephen V a LARSSON, Henrik. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Online. *Molecular Psychiatry*. 2019, roč. 24, č. 4, s. 562-575. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0070-0>. [cit. 2024-06-17].
- 33 POSNER**, Jonathan, Guilherme V POLANCZYK a Edmund SONUGA-BARKE. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020, 395(10222), 450-462. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880081/>
- 34 KESSI**, Miriam, Haolin DUAN, Juan XIONG, Baiyu CHEN, Fang HE, Lifan YANG, Yanli MA, Olumuyiwa A BAMGBADE, Jing PENG a Fei YIN. Attention-deficit/hyperactive disorder updates. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022, 15(1), 925049. Dostupné také z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2022.925049/full>
- 35 COMMINGS**, David E. Clinical and molecular genetics of ADHD and Tourette syndrome.: Two related polygenic disorders. *Annals of the New York academy of sciences*. 2001, 931(1), 50-83. Dostupné také z: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05773.x?sid=nlm%3Apubmed>
- 36 SINK**, Timothy, Lillian DIPNALL, Yen TING WONG a Jeffrey M CRAIG. Epigenetics and ADHD. *New Discoveries in the Behavioral Neuroscience of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. 2022, 57(1), 269-289. Dostupné také z: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2022\\_339](https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2022_339)
- 37 BACCARELLI**, Andrea a Valentina BOLLATI. Epigenetics and environmental chemicals. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009, 21(2), 243-251. Dostupné také z:

- [https://journals.lww.com/child-journal/pediatrics/Fulltext/2009/04000/Epigenetics\\_and\\_environmental\\_chemicals.14.aspx](https://journals.lww.com/child-journal/pediatrics/Fulltext/2009/04000/Epigenetics_and_environmental_chemicals.14.aspx)
- 38 ZEIDAN**, Hala M; **NASHAAT**, Neveen H; **HEMIMI**, Maha; **HASHISH**, Adel F; **ELSAEID**, Amal; **EL-GHAFFAR**, Nagwa Abd; **HELAL**, Suzette I a **MEGUID**, Nagwa A. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38652370/>. Online. *Molecular Neuroscience*. 2024, roč. 74, č. 2, s. 46. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12031-024-02220-8>. [cit. 2024-06-18].
- 39 HONORATO-MAUER**, Jessica; **XAVIER**, Gabriela; **OTA**, Vanessa K; **CHEHIMI**, Samar N; **MAFRA**, Fernanda; **CUÓCO**, Cássia; **ITO**, Lucas T; **ORMOND**, Rafaella; **ASPRINO**, Paula F a **OLIVEIRA**, Adrielle.. Alterations in microRNA of extracellular vesicles associated with major depression, attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders in adolescents. Online. *Translational Psychiatry*. 2023, roč. 13, č. 1, s. 47. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41398-023-02326-4>. [cit. 2024-06-18].
- 40 CECIL**, Charlotte A M a Joel T **NIGG**. Epigenetics and ADHD: Reflections on Current Knowledge, Research Priorities and Translational Potential. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2022, 26(6), 581-606. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7613776/>
- 41 MONTAGNA**, Anita, Vyacheslav **KAROLIS**, Dafnis **BATALLE**, Serena **COUNSELL**, Mary **RUTHERFORD**, Sophie **ARULKUMARAN**, Francesca **HAPPE**, David **EDWARDS** a Chiara **NOSARTI**. ADHD symptoms and their neurodevelopmental correlates in children born very preterm. *Plos One*. 2020, 15(3), e0224343. Dostupné také z: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0224343>
- 42 HANĆ**, Tomasz, Anita **SZWED**, Agnieszka **SŁOPIEŃ**, Tomasz **WOLAŃCZYK**, Monika **DMITRZAK-WĘGLARZ** a Joanna **RATAJCZAK**. Perinatal Risk Factors and ADHD in Children and Adolescents: A Hierarchical Structure of Disorder Predictors. *Journal of Attention Disorders*. 2018, 22(9), 855-863. Dostupné také z: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054716643389?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054716643389?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- 43 ROIGÉ-CASTELLVÍ**, Joana, Paula **MORALES-HIDALGO**, Núria **VOLTAS**, Carmen **HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ**, Georgette **VAN GINKEL** a Josefa **CANALS**. Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in schoolchildren: EPINED epidemiological study. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2021, 30(3), 347-358. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242248/>

- 44 LAUTARESCU, Alexandra, Michael C CRAIG a Vivette GLOVER.** Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. *International Review of Neurobiology*. 2020, 150(1), 17-40. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0074774219301199?via%3Dihub>
- 45 ORNOY, Asher, Maria BECKER, Liza WEINSTEIN-FUDIM a Zivanit ERGAZ.** Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021, 22(6), 2965. Dostupné také z: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/6/2965>
- 46 NILSEN, Katinka, Anne C STAFF a Stine K KROGSRUD.** Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think?. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023, 102(6), 652-656. Dostupné také z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.14557>
- 47 KITTEL-SCHNEIDER, Sarah.** ADHD: The Mammoth Task of Disentangling Genetic, Environmental, and Developmental Risk Factors. *The American Journal of Psychiatry*. 2023, 180(1), 14-16. Dostupné také z: [https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20220916?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20220916?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- 48 VANDER BERGH, Bea R H, Marion I VAN DEN HEUVEL, Marius LAHTI, Marijke BRAEKEN, Susanne R DE ROOIJ Susanne R, Sonja ENTRINGER, Dirk HOYER, Tessa ROSEBOOM, Katri RÄIKKÖNEN, Suzanne KING a Matthias SCHWAB.** Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020, 117(1), 26-64. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763416307345?via%3Dihub>
- 49 LANPHEAR, Bruce P.** The impact of toxins on the developing brain. *Annual Review of Public Health*. 2015, 36(1), 211-230. Dostupné také z: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-publhealth-031912-114413>
- 50 XI, Tingting a Jinling WU.** A Review on the Mechanism Between Different Factors and the Occurrence of Autism and ADHD. *Psychology Research and Behavior Management*. 2021, 14(1), 393-403. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8044340/>

- 51 WEISSENBARGER**, Simon, Radek PTÁČEK, Martina KLICPEROVA-BAKER, Andreja ERMAN, Kateřina SHONOVÁ, Jiří RABOCH a Michal GOETZ. ADHD, Lifestyles and Comorbidities: A Call for an Holistic Perspective - from Medical to Societal Intervening Factors. *Frontiers in Psychology*. 2017, 8(1), 454. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5382165/>
- 52 KONIKOWSKA**, Klaudia, Bożena REGULSKA-IŁOW a Dorota RÓZAŃSKA. The influence of components of diet on the symptoms of ADHD in children. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2012, **63**(2), 127-134. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928358/>
- 53 KIRKLAND**, Anna E, Mackenzie T LANGAN a Kathleen F HOLTON. Artificial food coloring affects EEG power and ADHD symptoms in college students with ADHD: a pilot study. *Nutritional Neuroscience*. 2022, 25(1), 159-168. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32116139/>
- 54 BAKTHAVACHALU**, Prabasheela, S Meenakshi KANNAN a M Walid QORONFLEH. Food Color and Autism: A Meta-Analysis. *Advances in Neurobiology*. 2020, 24(1), 481-504. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006369/>
- 55 CUSTODIO**, Raly J R; HENGSTLER, Jan G; CHEONG, Jae Hoon; KIM, Hee Jin; WASCHER, Edmund a GETZMANN, Stephan. Adult ADHD: it is old and new at the same time - what is it? Online. *Reviews in the Neurosciences*. 2023, roč. 35, č. 2, s. 225-241. Dostupné z: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2023-0071/html>. [cit. 2024-06-17].
- 56 CONNAUGHTON**, Michael; WHELAN, Robert; O'HANLON, Erik a MCGRATH, Jane. White matter microstructure in children and adolescents with ADHD. Online. *NeuroImage: Clinical*. 2022, roč. 33, č. 102957, s. 1. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158222000225>. [cit. 2024-06-15].
- 57 YU**, Miaomia; GAO, Xinyu; NIU, Xiaoyu; ZHANG, Mengzhe; YANG, Zhengui; HAN, Shaoqiang; CHENG, Jingliang a ZHANG, Yong. Meta-analysis of structural and functional alterations of brain in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. Online. *Frontiers in Psychiatry*. 2022, roč. 13, č. 1070142, s. 1. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2022.1070142/full>. [cit. 2024-06-15].
- 58 PAN**, Nanfang; WANG, Song; QIN, Kun; LI, Lei; CHEN, Ying; ZHANG, Xun; LAI, Han; SUO, Xueling; LONG, Yajing; YU, Yifan et al. Common and Distinct Neural

- Patterns of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Borderline Personality Disorder: A Multimodal Functional and Structural Meta-analysis. Online. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2023, roč. 8, č. 6, s. 640-650. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451902222001471?via%3Dihub>. [cit. 2024-06-15].
- 59** YOU, Wanfang; LI, Qian; CHEN, Lizhou; HE, Ning; LI, YuanYuan; LONG, Fenghua; WANG, Yaxuan; CHEN, Yufei; MCNAMARA, Robert K; SWEENEY, John A et al. Common and distinct cortical thickness alterations in youth with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. Online. *BMC Medicine*. 2024, roč. 22, č. 1, s. 92. Dostupné z: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03313-2>. [cit. 2024-06-15].
- 60** SARAÇAYDIN, Gülhan; RUISCH, I Hyun; VAN ROOIJ, Daan; SPROOTEN, Emma; FRANKE, Barbara; BUITELAAR, Jan K; DIETRICH, Andrea a HOEKSTRA, Pieter J. Shared genetic etiology between ADHD, task-related behavioral measures and brain activation during response inhibition in a youth ADHD case-control study. Online. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2024, roč. 274, č. 1, s. 45-58. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-023-01632-8>. [cit. 2024-06-15].
- 61** BU, Xuan; GAO, Yingxue; LIANG, Kaili; BAO, Weijie; CHEN, Ying; GUO, Lanting; GONG, Qiyong; LU, Hanzhang; CAFFO, Brian; MORI, Susumu; HUANG, Xiaoqi. Multivariate associations between behavioural dimensions and white matter across children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. Online. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2023, roč. 64, č. 2, s. 244-253. Dostupné z: <https://acamh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpp.13689>. [cit. 2024-06-15].
- 62** CANENE-ADAMS, Kirstie. General PCR. *Methods Enzymol*. 2013, 529(1), 291-298. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011055/>
- 63** SRŠEŇ, Š. *Základy klinické genetiky*. 2. Žilina: Osveta, 1998. ISBN 80-217-0477-2.
- 64** ŠERÝ, Omar, Ivana DRTÍLKOVÁ, Pavel THEINER, Renáta PITELOVÁ, Radim ŠTAIF, Vladimír ZNOJIL, Jan LOCHMAN a William DIDDEN. Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuroendocrinology Letters*. 2006, 27(1-2), 101-105. Dostupné také z:

[https://www.researchgate.net/publication/7132126\\_Polymorphism\\_of\\_DRD2\\_gene\\_and\\_ADHD](https://www.researchgate.net/publication/7132126_Polymorphism_of_DRD2_gene_and_ADHD)

- 65 PAZVANTOĞLU**, Ozan, Sezgin GÜNEŞ, Koray KARABEKİROĞLU, Zeynep YEĞİN, Zehra ERENKUŞ, Zeynep AKBAŞ, Gökhan SARISOY, Işıl Z KORKMAZ, Ömer BÖKE, Hasan BAĞCI a Ahmet R ŞAHİN. The relationship between the presence of ADHD and certain candidate gene polymorphisms in a Turkish sample. *Gene*. 2013, 528(2), 320-327. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111913008585?fbclid=IwAR3xTIPWK2n2PZ8uoVrXkurpVtPN5xQy3RH1bDiVPjNgik0QhftmHp0wdBQ>
- 66 CROSSLEY**, Beate M, Jianfa BAI, Amy GLASER, Roger MAES, Elizabeth PORTER, Mary L KILLIAN, Travis CLEMENT a Kathy TOOHEY-KURTH. Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2020, 32(6), 767-775. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7649556/>
- 67 BEHJATI, Sam** a Patrick S TARPEY. What is next generation sequencing?. *Archives of disease in childhood: education and practice edition*. 2013, 98(6), 236-238. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841808/>
- 68 MANOLIO**, Teri A, M.D., Ph.D. Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *Genomic Medicine*. 2010, 363(1), 166-176. Dostupné také z: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0905980?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0905980?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)
- 69 FLINT**, Jonathan. GWAS. *Current Biology*. 2013, 23(7), 265-266. Dostupné také z: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(13\)00075-4?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982213000754%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(13)00075-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982213000754%3Fshowall%3Dtrue)
- 70 CLARK**, Geraldine M, Carl A ANDERSON, Fredrik H PETTERSSON, Lon R CARDON, Andrew P MORRIS a Krina T ZONDERVAN. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. *Nature Protocols*. 2011, 6(2), 121-133. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154648/>
- 71 GRIMM**, Oliver, Thorsten M KRANZ a Andreas REIF. Genetics of ADHD: What Should the Clinician Know?. *Current Psychiatry Reports*. 2020, 22(4), 18. Dostupné také z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-020-1141-x>
- 72 YANG**, Li, Benjamin M NEALE, Lu LIU, S Hong LEE, Naomi R WRAY, Naomi R, Ning JI, Haimei LI, Qiujin QIAN, Dongliang WANG, Jun LI, Stephen V FARAONE,

- Yufeng WANG a PSYCHIATRIC GWAS CONSORTIUM: ADHD SUBGROUP. Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *American Journal of Medical Genetics Part B*. 2013, 162B(5), 419-430. Dostupné také z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.32169>
- 73 DEMONTIS**, Ditte, Raymond K WALTERS, Jonna MARTIN, Manuel MATTHEISEN, Thomas D ALS, Thomas D, Esben AGERBO, Gísli BALDURSSON, Rich BELLIVEAU, Jonas BYBJERG-GRAUHOLM, Marie BÆKVAD-HANSEN, Felecia CERRATO, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*. 2019, 51(1), 63-75. Dostupné také z: <https://www.nature.com/articles/s41588-018-0269-7>
- 74 DEMONTIS**, Ditte, G Bragi WALTERS, Georgios ATHANASIADIS, Raymond WALTERS, Karen THERRIEN, Trine T NIELSEN, Lila FARAHAZDEH, Georgios VOLOUDAKIS, Biao ZENG, Wen ZHANG, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nature Genetics*. 2023, 55(2), 198-208. Dostupné také z: <https://www.nature.com/articles/s41588-022-01285-8>
- 75 RAKYAN**, Vardham K, Thomas A DOWN, David J BALDING a Stephan BECK. Epigenome-wide association studies for common human diseases. *Nature Reviews Genetics*. 2010, 12(8), 529-541. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508712/>
- 76 RELTON**, Caroline L a George D SMITH. Epigenetic epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention, and treatment. *Plos Medicine*. 2010, 7(10), e1000356. Dostupné také z: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000356>
- 77 BREEZE**, Charles E, Jason Y Y WONG, Stephan BECK, Sonja I BERNDT a Nora FRANCESCHINI. Diversity in EWAS: current state, challenges, and solutions. *Genome Medicine*. 2022, 14(1), 71. Dostupné také z: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-022-01065-3>
- 78 XU**, Jing, Linna ZHAO, Di LIU, Simeng HU, Xiuling SONG, Jin LI, Hongchao LV, Lian DUAN, Mingming ZHANG, Qinghua JIANG, et al. EWAS: epigenome-wide association study software 2.0. *Bioinformatics*. 2018, 34(15), 2657-2658. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article/34/15/2657/4939328?login=false>

- 79 LI**, Mengwei, Dong ZOU, Zhaohua LI, Ran GAO, Jian SANG, Yuansheng ZHANG, Rujiao LI, Lin XIA, Tao ZHANG, Guangyi NIU, Yiming BAO a Zhang ZHANG, et al. EWAS Atlas: a curated knowledgebase of epigenome-wide association studies. *Nucleic Acids Research*. 2019, 47(D1), D983-D988. Dostupné také z: <https://academic.oup.com/nar/article/47/D1/D983/5144953?login=false>
- 80 BATTRAM**, Thomas, Paul YOUSEFI, Gemma CRAWFORD, Claire PRINCE, Mahsa S BABAEI, Gemma SHARP, Charlie HATCHER, María J VEGA-SALAS, Sahar KHODABAKHSH, Oliver WHITEHURST, Ryan LANGDON, et al. The EWAS Catalog: a database of epigenome-wide association studies. *Wellcome Open Research*. 2022, 7(1), 41. Dostupné také z: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/7-41/v2>
- 81 MEIJER**, Mendy, Barbara FRANKE, Carmen SANDI a Marieke KLEIN. Epigenome-wide DNA methylation in externalizing behaviours: A review and combined analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2023, 145(1), 104997. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763422004869?via%3Dihub>
- 82 MIKLÓS**, Martina, Judit FUTÓ, Dániel KOMÁROMY a Judit BALÁZS. Executive Function and Attention Performance in Children with ADHD: Effects of Medication and Comparison with Typically Developing Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019, 16(20), 3822. Dostupné také z: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/20/3822>
- 83 CORTESE**, Samuele a David COGHILL. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *BMJ Mental Health*. 2018, 21(4), 173-176. Dostupné také z: <https://mentalhealth.bmj.com/content/21/4/173.long>
- 84 NEWCORN**, Jeffrey H a Beth KRONE. Nonstimulant Treatments for ADHD. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2022, 31(3), 417-435. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056499322000244?via%3Dihub>
- 85 MIOVSKÝ**, Michal. *Diagnostika a terapie ADHD: dospělí pacienti a klienti v adiktologii*. Praha: Grada, 2018. Psyché. ISBN 978-80-271-0387-4.
- 86 MECHLER**, Konstantin, Tobias BANASCHEWSKI, Sarah HOHMANN a Alexander HÄGE. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022, 230(1), 107940. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372582100142X?via%3Dihub>

- 87 JAESCHKE**, Rafał R, Ewelina SUJKOWSKA a Magdalena SOWA-KUĆMA. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2021, 238(10), 2667-2691. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8455398/>
- 88 QUINTERO**, Javier, José R GUTIÉRREZ-CASARES a Cecilio ÁLAMO. Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurology and Therapy*. 2022, 11(4), 1489-1517. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9588136/>
- 89 WENTHUR**, Cody J. Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chemical Neuroscience*. 2016, 7(8), 1030-1040. Dostupné také z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.6b00199>
- 90 FELT**, Barbara T, Bernard BIERMANN, Jennifer CHRISTNER, Param KOCHHAR a Richard VAN HARISSON. Diagnosis and management of ADHD in children. *American Family Physician*. 2014, 90(7), 456-464. Dostupné také z: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/1001/p456.html>
- 91 FITZGERALD**, Kevin T a Alvin C BRONSTEIN. Adderall® (amphetamine-dextroamphetamine) toxicity. *Topics in Companion Animal Medicine*. 2013, 28(1), 2-7. Dostupné také z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S193897361300024X?via%3DiHub>
- 92 FU**, Di, Dan-Dan WU, Hong-Li GUO, Ya-Hui HU, Ying XIA, Xing JI, Wei-Rong FANG, Yun-Man LI, Jing XU, Feng CHEN a Qian- Qi LIU. The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*. 2022, 12(1), 780921. Dostupné také z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.780921/full>
- 93 OTA**, Toyosaku, Kazuhiko YAMAMURO, Kosuke OKAZAKI a Toshifumi KISHIMOTO. Evaluating Guanfacine Hydrochloride in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adult Patients: Design, Development and Place in Therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021, 15(1), 1965-1969. Dostupné také z: <https://www.dovepress.com/evaluating-guanfacine-hydrochloride-in-the-treatment-of-attention-defi-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>

- 94 YASAEI**, Rama a Abdolreza SAADABADI. Clonidin. In: *StatPearls [Internet]* [online]. 1. Treasure Islands (Florida): StatPearls Publishing, 2023, s. 1 [cit. 2023-06-25]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>
- 95 ESPOSITO**, Susanna, Daniela LAINO, Renato D'ALONZO, Annalisa MENCARELLI, Lorenza DI GENOVA, Antonella FATTORUSSO, Alberto ARGENTIERO a Elisabetta MENCARONI. Pediatric sleep disturbances and treatment with melatonin. *Journal of Translational Medicine*. 2019, 17(1), 77. Dostupné také z: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1835-1>