

Deficyt uwagi z nadruchliwością a choroba afektywna dwubiegunowa u dzieci i młodzieży

Attention deficit hyperactivity disorder or juvenile bipolar affective disorder

Andrzej Rajewski

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2007; 2, 2: 71–75

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Andrzej Rajewski
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 847 50 87
faks +48 61 848 03 92
e-mail: araj@amp.edu.pl

Streszczenie

W artykule dokonano przeglądu badań nad diagnozą różnicową oraz zasadami leczenia dziecięcych postaci zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i deficytu uwagi z nadruchliwością (ADHD). Systematycznie prowadzone badania wyraźnie wskazują na odmienny atypowy przebieg zaburzeń afektywnych dwubiegunowych o bardzo wczesnym początku. Występowanie atypowego fenotypu nie jest rzadkie i zwykle sprawia trudności diagnostyczne. W wielu przypadkach prowadzi to do nieprawidłowości w ocenie klinicznej zaburzeń o charakterze dwubiegunowym i ADHD. Bardzo ważne jest ustalenie, na ile czynniki rozwojowe wpływają na ekspresję objawów w okresie dzieciństwa, dojrzewania i dorosłości oraz czy mamy do czynienia z niezależnym procesem chorobowym w okresie dojrzałości czy z tym samym zaburzeniem w procesie neurorozwojowym. W pracy przeanalizowano też rolę i przydatność badań neuropsychologicznych i neuroobrazowych w diagnostyce różnicowej tych dwóch zaburzeń.

Słowa kluczowe: deficyt uwagi z nadruchliwością, zaburzenia afektywne dwubiegunowe u dzieci, diagnoza różnicowa

Abstract

This article reviews research on juvenile bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with particular reference to differential diagnosis and treatment. Systematic research strongly suggests an atypical course of very early onset bipolar disorder. Atypicality of such phenotype may not be rare, but is difficult to diagnose. A main cause of diagnostic confusion is symptomatic overlap between juvenile bipolar disorder phenotype and attention deficit hyperactivity disorder. A very important question is whether child, adolescent and adult onset bipolar disorder could be an unrelated disorder, or a different developmental expression of the same disorder. The role of neuropsychological and neuroimaging studies in differential diagnosis of very early onset bipolar disorder and ADHD is discussed.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, juvenile bipolar disorder, differential diagnosis

Wstęp

Deficyt uwagi z nadruchliwością jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych wczesnego wieku szkolnego i dotyczy 3–5% dzieci w wieku 6–12 lat (Massat i Victor 2005). Ma ono charakter rozwojowy i charakteryzuje się wysoką współchorobowością z innymi zaburzeniami funkcji poznawczych, zaburzeniami lękowymi, a także z zaburzeniami afektywnymi. Pa-

tomechanizm deficytu uwagi z nadruchliwością nie jest całkowicie poznany. Przyjmuje się jednak, że rozwojowe deficyty czynności ośrodkowego układu nerwowego manifestują się na 3 poziomach. Pierwszy jest związany z osłabieniem sprawności procesów poznawczych (głównie uwagi) i wyraża się defektem centralnego procesu kodowania oraz organizacji informacji. Drugi polega na zwiększeniu procesów aktywacyjnych ośrodkowego układu nerwowego

go (OUN). Trzeci natomiast wiąże się z zakłóceniem systemu wykonawczego i przejawia się zachowaniem stanowiącym kliniczny wyraz kryteriów diagnostycznych w zakresie zaburzeń uwagi, nadaktywności i impulsywności (Moore 2006). W zaburzeniach afektywnych wieku dziecięcego obserwuje się także zmiany w stopniu aktywacji OUN oraz wynikające z nich czynności wykonawcze, manifestujące się zahamowaniem lub nadruchliwością. Mogą one stanowić wspólny mianownik obu zaburzeń, jednocześnie jednak w wielu przypadkach utrudniają rozpoznanie wczesnych postaci choroby afektywnej.

Relacje między deficytem uwagi z nadruchliwością a chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) mogą mieć różny charakter. Jedno zaburzenie może predysponować do drugiego. Jedno z nich (ADHD) może być prekursorem drugiego albo też objawy obu zaburzeń w różnym stopniu mogą występować razem. W różnicowaniu najczęściej uwzględnia się fakt, że choroba afektywna dwubiegunowa jest zaburzeniem regulacji nastroju, a ADHD jest zaburzeniem funkcjonowania poznawczego, uwagi i aktywności ruchowej (Scheffer 2005). To określenie nie rozwiązuje jednak wielu wątpliwości diagnostycznych, szczególnie w wypadku współwystępowania obu zaburzeń jednocześnie, i nie zawsze ułatwia podjęcie właściwej strategii terapeutycznej.

Diagnoza różnicowa zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w okresie przedpokwitaniowym

Wcześniejsze poglądy o braku występowania stanów maniakałnych w okresie przedpokwitaniowym uległy w ostatnim dziesięcioleciu znaczącej zmianie. Badania retrospektywne, przeprowadzone na znaczącej grupie 1000 chorych, wykazały, że u 272 z nich (28%) początek objawów wystąpił przed 13. rokiem życia, a u dalszych 37% między 13. a 18. rokiem życia (Perlis i wsp. 2004). Dane te wskazują na to, że prawie 1/3 pacjentów wykazywała cechy choroby afektywnej dwubiegunowej o bardzo wczesnym początku (ang. *very early onset bipolar disorder*), a u ponad 1/3 to choroba o wczesnym początku (ang. *early onset bipolar disorder*). Zaburzenia te nie były rozpoznawane we wczesnym okresie i często leczono je jako ADHD. Badanie biegunowości pierwszego epizodu w okresie przedpokwitaniowym wskazywało na częstsze występowanie pierwszej fazy depresyjnej (64%), natomiast pierwsza faza o obrazie manii występowała u 24% badanych.

Obok częstego współistnienia zaburzeń afektywnych i ADHD u dzieci, znaczącą trudnością w rozpoznaniu jest brak w chwili obecnej kryteriów diagnostycznych zarówno manii, jak i depresji występujących przed okresem pokwitania. Klasyfikacje DSM oraz ICD nie określają bowiem rozwojowych różnic w manifestacji klinicznej w odniesieniu do dzieci i posługują się kryteriami obowiązującymi dla dorosłych. Obecnie istnieje jednak szereg opracowań, opisujących szczególnie fenotyp wczesnorozwojowych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Cahill i wsp. 2007; Geller i wsp. 2003; Papoulos 2003; Perlis i wsp. 2006; Woźniak 2003). Obok wysokiej współzachorowalności z ADHD oraz zaburzeniami opozycyjno-buntowniczymi i zaburzeniami zachowania, podkreślają one także inne istotne cechy obrazu klinicznego i przebiegu choroby. Należą do nich niemal zawsze:

- przebieg z szybką lub bardzo szybką zmianą faz,
- częste występowanie stanów mieszanych,
- znaczna drażliwość w obu biegunach choroby,
- wyższy poziom lęku i agresji,
- częste napady paniki,
- większe ryzyko wystąpienia manii lub depresji polekowej.

Przebieg z bardzo szybką zmianą faz często nie pozwala na wyodrębnienie stanów remisji pomiędzy fazami. Atypowy obraz kliniczny stanów mieszanych charakteryzuje się przewlekłą drażliwością, demonstratywnością *napadów afektywnych* i często agresywnymi zachowaniami wobec rodziny i nauczycieli. Powoduje to, że stosowane obecnie kryteria diagnostyczne dla choroby afektywnej dwubiegunowej w większości pokrywają się z kryteriami dla ADHD, zaburzeń opozycyjno-buntowniczych lub zaburzeń zachowania (Faraone i wsp. 2003; Chang i wsp. 2003).

Uwzględniając niektóre wspólne cechy patomechanizmu choroby afektywnej dwubiegunowej i ADHD, część badaczy skoncentrowała się na poszukiwaniu różnicujących cech przedchorobowych. Chang i wsp. (2003) wyodrębnili w fenotypie podatnym na ADHD taką cechę temperamentalną, jak zwiększenie ogólnego poziomu aktywności, idące jednak w parze ze zmniejszoną elastycznością zachowania. Hirshfeld-Becker i wsp. (2003) zwrócili uwagę na zaburzenia regulacji emocjonalnej u dzieci z zaburzeniami afektywnymi, w porównaniu z dominującymi zaburzeniami poznawczymi (deficyt uwagi) u dzieci z ADHD. Zaburzenia regulacji emocjonalnej polegałyby na trudnościach w mo-

Tabela 1. Cechy różnicujące chorobę afektywną dwubiegunową i zespół deficytu uwagi z nadrucliwością

Objaw	ChAD	ADHD
euforia/lekkomyślność, roztrzepanie	trwale postępujące	zależne od sytuacji
drażliwość	nasiloną i wyraźną z towarzyszącą złością	okresowa, występuje po lekach
samoocena	zawyżona	cechy demoralizacji
sen	zmniejszona potrzeba snu	niespokojny sen
mowa	rozerwana z fragmentami wypowiedzi	szybka
myślenie	przyspieszenie toku, gonitwa myśli	brak przyspieszenia toku
uwaga	zaburzona	zaburzona
aktywność	wzrost energii, liczne pomysły, także kreatywne	impulsywny wzrost aktywności, mała kreatywność
zaburzone zachowanie	możliwość agresji, zachowania ryzykowne	niepożądana, natrętna aktywność

dułowaniu reakcji na bodźce i gorszej kontroli reakcji emocjonalnej. Rozhamowanie zachowania jest jednak charakterystyczne zarówno dla choroby dwubiegunowej, jak i dla ADHD. Takie cechy temperamentalne, jak dążenie do poznawania nowych sytuacji, gorsza kontrola zachowań impulsywnych, rozhamowanie mowy i aktywności w nowych sytuacjach, występują w przypadku obu schorzeń. Wspólne cechy patofizjologiczne i kliniczne stały się przyczyną zaproponowania przez Leibenlufta i wsp. (2003) przyjęcia określenia *dysharmonii afektywnej* dla nieodróżnionych jeszcze wczesnych zaburzeń, spełniających kryteria diagnostyczne ADHD i choroby afektywnej dwubiegunowej.

Wyodrębnienie predykcyjnych objawów i cech temperamentalnych umożliwiającą różnicowanie nastrocza więc szereg trudności, wynikających głównie z neurorozwojowego charakteru zaburzeń, ich współwystępowania oraz wzajemnego oddziaływania patoplastycznego. Wnikliwa analiza obrazu klinicznego pozwala jednak na podjęcie próby wyodrębnienia obu zaburzeń. W tab. 1. przedstawiono zestawienie klinicznych cech różnicujących chorobę afektywną dwubiegunową (ChAD) i zespół deficytu uwagi z nadrucliwością (ADHD) (Scheffer i Apps 2005).

Przedstawione różnicowanie objawów może oczywiście być utrudnione lub zakłócone w przypadku współchorobowości, lub rozwoju zaburzeń dwubiegunowych na bazie pierwotnego zespołu deficytu uwagi i nadrucliwości. W związku z tym poszukuje się także markerów biologicznych i neuropsychologicznych, które mogłyby umożliwić wczesne wykrycie ryzyka zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową.

Biologiczne i neuropsychologiczne uwarunkowania choroby afektywnej dwubiegunowej w okresie przedpokwitaniowym a ADHD

Badania genetyczne – oba zaburzenia charakteryzują się wieloczynnikową patogenezą i wieloma czynnikami etiologicznymi. Kompleksowa determinacja genetyczna w obu przypadkach ma charakter poligeniczny. Wykryto wiele polimorfizmów w genach kodujących rozwój receptorów zarówno układu noradrenergicznego, dopaminergicznego, serotonergicznego oraz GABA-ergicznego i glutaminergicznego, a także białek determinujących rozwój OUN (Faraone i wsp. 2003; Chang i wsp. 2003; Wilens i wsp. 2003). W związku ze stosunkowo niską rozpoznawalnością przedpokwitaniowych zaburzeń dwubiegunowych, niewiele jest badań populacyjnych, dotyczących ryzyka wczesnego zachorowania u dzieci krewnych I stopnia, chorujących na zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Dotychczas uzyskane wyniki wskazują na wysoki stopień obciążenia rodzinnego w przypadku wczesnego początku choroby (Faraone i wsp. 2003; Massat i Victor 2005). Faraone zwrócił także uwagę na istnienie odwrotnej zależności w dziedziczeniu populacyjnym. Dzieci rodziców z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi chorowały 3-krotnie częściej na ADHD niż dzieci z grupy kontrolnej (15 i 5%). Przy obecnym stanie wiedzy konieczne jest więc dalsze, precyzyjniejsze określenie fenotypów i poszukiwanie kolejnych genów kandydujących w celu wzbogacenia możliwości diagnozy różnicowej. Można jednak przyjąć, że występowanie choroby afektywnej u rodziców dziecka z ADHD stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju tej choroby u dziecka.

Badania neuroobrazowe – badania za pomocą rezonansu magnetycznego u dzieci z ADHD wykazały zróżnicowane zmiany w zakresie objętości istoty szarej różnych regionów mózgu. Dotyczyły one zarówno kory przedczołowej, jak i skroniowej, czołowej oraz ciemieniowej. Stwierdzano także zmniejszenie objętości prążkowania i mózdzku (Massat i Victor 2005; Moore i wsp. 2006). Badania rezonansu magnetycznego u dzieci z chorobą afektywną dwubiegunową wykazywały mniej zróżnicowane zmiany. Dotyczyły one przede wszystkim zmniejszenia objętości hipokampa oraz kory przedczołowej, co korelowało ze stwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych (Moore i wsp. 2006; Cahill i wsp. 2007). Chang i wsp. (2003) stwierdzili także zmniejszenie aktywności glutaminergicznej w korze przedczołowej u dzieci rodziców z chorobą afektywną dwubiegunową. Porównanie wyników badań w obu schorzeniach wskazuje więc na fakt bardziej stałego zlokalizowania zmian w przypadku choroby afektywnej. Zmiany te dotyczą głównie układu limbicznego i kory przedczołowej.

Badania neuropsychologiczne – zaburzenia trwałości uwagi, pamięci operacyjnej oraz kontroli funkcji wykonawczych obecne są u dzieci z ADHD i mogą stanowić istotną pomoc w ustaleniu rozpoznania. Część z tych zaburzeń, związana z czynnością kory przedczołowej, może występować także u dzieci z zaburzeniami dwubiegunowymi, ale są one z reguły mniej nasilone (Pavuluri i wsp. 2006; Massat i Victor 2005). Badania II testem Wechslera wykazały u dzieci z chorobą dwubiegunową częściej istotnie lepsze wyniki w skali werbalnej, a w teście projekcyjnym Rorschacha wysoki wskaźnik skojarzeń z przemocą (Tilman 2003). Próby poszukiwania innych markerów biologicznych dotyczyły pomiarów aktywności ektodermalnej, testu supresji melatoniną na światło oraz testu obciążenia deksametazonem. Nie przyniosły one jednak przekonujących i powtarzalnych wyników, świadczących o ich przydatności do różnicowania obu zaburzeń.

Aspekt farmakologiczny

Odpowiedź na leczenie może być najistotniejszym czynnikiem potwierdzającym rozpoznanie lub zmuszającym do jego korekty. Stosowanie leków stymulujących, pochodnych dekstroamfetaminy lub metylofenidatu w przypadku ADHD, powoduje u 70–80% leczonych wyraźną poprawę. W przypadku wczesnych zaburzeń dwubie-

gunowych obserwuje się brak efektu lub częściej nasilenie drażliwości, agresji, niepokoju i zaburzeń snu. Z kolei stosowanie wyłącznie leków normotymicznych, np. walproinianów, powoduje stabilizację nastroju u ok. 80% dzieci z zaburzeniami dwubiegunowymi, a tylko u 7–8% dzieci z rozpoznaniem ADHD (Pavuluri i wsp. 2005). Stosowanie leków przeciwdepresyjnych o selektywnym działaniu noradrenergicznym i dopaminergicznym może być skuteczne u 60% dzieci z ADHD, natomiast w przypadku choroby dwubiegunowej z reguły powoduje szybką zmianę fazy i utrudnienie stabilizacji przebiegu choroby. Podobny efekt obserwuje się po podaniu leków neuroleptycznych, z tą różnicą, że powodują one szybką zmianę fazy na depresyjną. Neuroleptyki stosowane w ADHD najczęściej powodują spotęgowanie deficytu uwagi oraz pogorszenie funkcji poznawczych. Stosując leki stymulujące w przebiegu ADHD, należy uwzględnić ograniczenia związane z ryzykiem sprowokowania zespołu maniakałnego. Ryzyko to zwiększa się znacznie u dzieci obciążonych rodzinnie chorobą afektywną dwubiegunową. Wzrost ryzyka dotyczy także przewlekłości leczenia trwającego ponad rok i prowadzonego bez tzw. wakacji lekowych, czyli przerw w leczeniu na okres przerw w nauce, np. ferii. Istotne znaczenie może mieć też wczesne rozpoczęcie leczenia środkami stymulującymi, szczególnie przed 5. rokiem życia.

Uwzględniając powyższe ograniczenia i trudności diagnostyczne, Grupa Robocza Amerykańskiej Akademii Psychiatrii Dzieci i Młodzieży zaleciła poniższy schemat postępowania.

- W przypadku stwierdzenia objawów choroby afektywnej dwubiegunowej i deficytu uwagi z nadruchliwością w pierwszej kolejności powinno się leczyć zaburzenia dwubiegunowe. Rekomendowanymi lekami są pochodne walproinianów i lit.
- Objawy ADHD powinno się leczyć, jeśli mimo zastosowania leków normotymicznych, znacznie zakłócają one funkcjonowanie dziecka.
- Przy utrzymujących się objawach ADHD należy zastosować krótko działający lek stymulujący, kontynuując stale podawanie leku normotymicznego.
- W wypadku niepełnego efektu normotymicznego zaleca się dodatkowo atypowy neuroleptyk, karbamazepinę lub antagonistę kanału wapniowego.
- Jeśli mimo leczenia utrzymują się wyraźne zaburzenia funkcji poznawczych, rekomendowane jest zastosowanie inhibitora acetylocholinesterazy, np. donepezilu.

Podsumowanie

Niezależnie od kontrowersji nozologicznych należy przyjąć, że istnieje znaczna grupa dzieci cierpiących na zaburzenia w sferze poznawczej i afektywnej. Zaburzenia te często są nieprawidłowo rozpoznawane i, co za tym idzie, także nieprawidłowo leczone. Towarzyszące im objawy są negatywnie odbierane w kontekście społecznym (szkolnym i rówieśniczym) i stają się źródłem wtórnych problemów emocjonalnych oraz zaburzeń zachowania, jak również niemożności realizowania celów życiowych. Udzielenie adekwatnej pomocy terapeutycznej tym dzieciom wymaga opracowania doskonalszych kryteriów diagnozy klinicznej, uwzględniających rozwojowy charakter zaburzeń i ich odmienną manifestację na różnych etapach dojrzewania psychicznego i fizycznego. Posługiwanie się kryteriami rozpoznawania choroby afektywnej dwubiegunowej opracowanymi dla dorosłych, uniemożliwia właściwe określenie fenotypu choroby w okresie rozwoju. Brak adekwatnych kryteriów może być powodem rozbieżności w wynikach badań biologicznych, szczególnie w zakresie genetyki molekularnej. Rozwiązanie przedstawionych powyżej problemów jest jednym z bardzo ważnych wyzwań psychiatrii dziecięco-młodzieżowej.

Piśmiennictwo

1. Cahill CM, Green MJ, Jairam R, Malhi GS. Bipolar disorder in children and adolescents: obstacles to early diagnosis and future directions. *Early Intervent Psychiatry* 2007; 1: 138-149.
2. Chang K, Adelman N, Dienes K, et al. Decreased N-acetylaspartat in children with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1059-1065.
3. Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. The genetics of pediatric-onset bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 970-977.
4. Geller B, Craney JL, Bolhofner K, et al. Phenomenology and longitudinal course of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. In: *Bipolar disorder in childhood and early adolescence*. Geller B, DelBello MP (eds). Guilford Press, New York, London 2003; 25-50.
5. Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Calltharp S, et al. Behavioral inhibition and disinhibition as hypothesized precursors to psychopathology. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 985-999.
6. Leibenluft E, Charney DS, Pine DS. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1009-1020.
7. Massat I, Victoor I. Early bipolar disorder and ADHD: Differences and similarities in pre-pubertal and early adolescence. *Clin Appr Bipolar Disorder* 2005; 4: 20-29.
8. Moore CM, Biederman J, Wozniak J, et al. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 316-319.
9. Papolos DF. Bipolar disorder and comorbid disorder. In: *Bipolar disorder in childhood and early adolescence*. Geller B, DelBello MP (eds). Guilford Press, New York, London 2003; 76-106.
10. Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 286-294.
11. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW. Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 846-871.
12. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217-224.
13. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, et al. Long-term implication of early onset in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875-881.
14. Scheffer RE, Apps JN. ADHD or bipolar disorder? Age-specific manic symptoms are key. *Current Psychiatry* 2005; 4: 42-52.
15. Tillman R, Geller B, Carney JL. Temperament and character factors in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder compared to attention deficit hyperactive and normal control. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2003; 13: 531-544.
16. Wilens TE, Biederman J, Forkner P, et al. Patterns of comorbidity and dysfunction on clinically referred preschool and school-age children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2003; 13: 495-505.
17. Wozniak J. Pediatric bipolar disorder: The new perspective on severe mood dysfunction in children. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2003; 13: 449-452.