



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Ανθρωπιστικών και Κοινωνικών Επιστημών
Παιδαγωγικό Τμήμα Ειδικής Αγωγής

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΕΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΟΧΗΣ – ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΑΒΟΥΡΑ ΔΗΜΗΤΡΑ

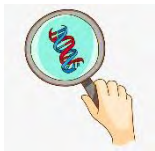
A.M. 1014003

Α΄ Επιβλέπουσα: Νησιώτου- Μαντέλου Ιουλία, Επίκουρη Καθηγήτρια ΠΤΕΑ
Β΄ Επιβλέπων: Βλάχος Φίλιππος, Καθηγητής ΠΤΕΑ

ΒΟΛΟΣ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2018

Κυριότερες Συντομογραφίες

<i>ΔΑΦ</i>	<i>Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος</i>
<i>DA</i>	<i>Ντοπαμίνη</i>
<i>DAT</i>	<i>Μεταφορέας της Ντοπαμίνης</i>
<i>ΔΕΠ-Υ</i>	<i>Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής- Υπερκινητικότητα</i>
<i>ΔΔ</i>	<i>Διαταραχή Διαγωγής</i>
<i>DR</i>	<i>Υποδοχέας της Ντοπαμίνης</i>
<i>DSM</i>	<i>Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών</i>
<i>ΕΜΔ</i>	<i>Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες</i>
<i>ΕΠΔ</i>	<i>Εναντιωτική Προκλητική Διαταραχή</i>
<i>GABA</i>	<i>Αμινοβουτυρικό οξύ</i>
<i>ICD- 10</i> Προβλημάτων Υγείας-10	<i>Διεθνής Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών</i>
<i>IQ</i>	<i>Δείκτης Νοημοσύνης</i>
<i>MRI</i>	<i>Μαγνητική Τομογραφία</i>
<i>NK</i>	<i>Νοητική Καθυστέρηση</i>
<i>PET</i>	<i>Τομογραφία εκπομπών ποζιτρονίων</i>



Αναφορά σε βασικούς όρους βιολογίας που χρησιμοποιήθηκαν στην εργασία



Βιβλία-Πηγές για περαιτέρω εμβάθυνση.

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ	27
1. ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ	27
1.1. Ιστορική αναδρομή	28
1.2. Ορισμός της ΔΕΠ-Υ	29
1.3. Νευροψυχολογικά ελλείμματα.....	32
1.4. Αναπτυξιακή πορεία της ΔΕΠ-Υ	34
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ.....	36
2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ	36
2.1. Θεωρίες για την ερμηνεία της παθογένεσης της ΔΕΠ-Υ.....	36
2.2. Γενετικοί Παράγοντες της ΔΕΠ-Υ.....	38
2.3. Κληρονομικότητα της ΔΕΠ-Υ	42
2.4. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	43
2.5. Νευροαπεικονιστικά Δεδομένα.....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ	63
3. ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ	63
3.1. ΔΕΠ-Υ και Ειδικές Μαθησιακές Διαταραχές.....	65
3.2. ΔΕΠ-Υ και Νοητική Υστέρηση	66
3.3. ΔΕΠ-Υ και Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος.....	66
3.4. ΔΕΠ-Υ και Διαταραχή Κατάθλιψης – Διπολική Διαταραχή	68
3.5. ΔΕΠ-Υ και Διαταραχή Προκλητικής Εναντίωσης και Διαταραχή Αγωγής....	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ	71
4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ	71
4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠ-Υ.....	71
4.2. Γνωσιακή – Συμπεριφορική Παρέμβαση.....	74
4.3. Προγράμματα τροποποίησης συμπεριφοράς	75
4.4. Ο ρόλος της εργοθεραπείας	75
4.5. Θηλασμός.....	76
Επίλογος.....	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	78

Πίνακας Εικόνων - Σχημάτων

Εικόνα 1. Το μόριο του DNA. Πηγή : Νησιώτου Ιουλία (2014) – Σημειώσεις μαθήματος : Παθολογία της Αναπηρίας.	11
Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση του νευρώνα.....	13
Εικόνα 2. Κύτταρα του νευρικού συστήματος.: νευρώνες (N) και νευρογλοιακά κύτταρα: αστροκύτταρα (A) και ολιγοδενδροκύτταρα (O), που παράγουν τη μυελίνη (M). Πηγή: Amiel-Tison, C. (2004). L' infirmité motrice d' origine cérébrale. Paris : Masson	14
Σχήμα 2. Η διαδικασία της νευροδιαβίβασης. Πηγή : Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007).....	16
Σχήμα 3. Η βιοσυνθετική οδός των κατεχολαμινών. Η τυροσίνη είναι η πρόδρομος ουσία και για τις τρεις κατεχολαμίνες. Πηγή: Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007).....	17
Σχήμα 4 . Η σύνθεση της Σεροτονίνης.....	22
Σχήμα 5. Η πορεία της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στον εγκέφαλο. Πηγή: Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007).....	23
Σχήμα 6. Νευροδιαβιβαστές και λειτουργίες στις οποίες υπεισέρχονται	24
Σχήμα 7. Επιγενετική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων.....	47
Σχήμα 8. Πηγή: Franke et al. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. Μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ. Η διαδρομή από το γονίδιο στην ασθένεια.....	57
Εικόνα 3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, όπου παρουσιάζεται ο μειωμένος ρυθμός μεταβολισμού της γλυκόζης ενός ατόμου με ΔΕΠ-Υ. Πηγή : Zemetkin et al. (1990).. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset.....	61

Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 1. Νευροδιαβιβαστές και συμπεριφορά. Πηγή: Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007).....	25
Πίνακας 2. Γενετικοί παράγοντες. Πηγή: Faraone et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder.	40
Πίνακας 3. Συνοσηρότητα ΔΕΠ-Υ. Πηγή: Νησιώτου, Ι. & Βλάχος, Φ. (2015) Νευροαναπτυξιακές διαταραχές: Συνοσηρότητα ή κοινή βιολογική βάση; Παιδοψυχιατρική. Τροποποιημένο.....	63
Πίνακας 4 και 5. Μοριακή βάση της συνοσηρότητας της ΔΕΠ-Υ: γονίδια και χρωμοσωμικοί τόποι «υποψήφια» για ΔΕΠ-Υ, τα οποία είναι συγχρόνως «υποψήφια» και για άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές . Πηγή: Νησιώτου, Ι. & Βλάχος, Φ. (2015) Νευροαναπτυξιακές διαταραχές: Συνοσηρότητα ή κοινή βιολογική βάση; Παιδοψυχιατρική. Τροποποιημένο.....	64
Πίνακας 5.	65
Πίνακας 6. Πηγή: Friedrichs B, Igl W, Larsson H, et al. (2012). Συνυπάρχοντα ψυχιατρικά προβλήματα και αγχωτικά συμβάντα ζωής σε ενήλικες με συμπτώματα ADHD - μια μεγάλη σουηδική μελέτη βασισμένη σε πληθυσμό δίδυμων.	69

Η εκπόνηση αυτής της εργασίας απαιτήσε χρόνο, κόπο και προσπάθεια. Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια κα Νησιώτου Ιουλία για την καθοδήγηση, την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε, το χρόνο που διέθεσε, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητα (ΔΕΠ-Υ) είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που διαγιγνώσκεται κατά την παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από αυξημένη κινητική δραστηριότητα, χαμηλά επίπεδα αντοχής στο άγχος, παρορμητικότητα, ελλειμματική συμπεριφορική ρύθμιση και δυσχέρεια στη διατήρηση ή στην επικέντρωση της προσοχής. Σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, Πέμπτη Έκδοση (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, συντ.. DSM-5) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA) τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ διακρίνονται σε τρεις υποκατηγορίες, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της. Η αιτιολογία της διαταραχής δεν είναι η ίδια σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς στην παθοφυσιολογία της εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες και περιβαλλοντικοί.

Η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητας είναι η εκτενέστερα μελετημένη παιδιατρική ψυχική διαταραχή και η συχνότερη ίσως αναπτυξιακή διαταραχή που θα κληθεί να αντιμετωπίσει ο εκπαιδευτικός στην τάξη. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε η ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τη ΔΕΠ-Υ ως θέμα της παρούσας εργασίας. Η ανίχνευση, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της διαταραχής αυτής μπορεί να βελτιώσει την προσαρμογή του μαθητή στις σχολικές και κοινωνικές απαιτήσεις. Αυτό άλλωστε αποτελεί το στόχο της Ειδικής Αγωγής η οποία επιδιώκει την ολόπλευρη ανάπτυξη του ατόμου και τη σχολική και κοινωνική ενσωμάτωση του. Σύμφωνα με τον Κρουσταλάκη (1994), «στόχος της ειδικής αγωγής είναι: η υποβοήθηση, η υποστήριξη και η βελτίωση της σωματικής, της συναισθηματικής, της πνευματικής και κοινωνικής κατάστασης των παιδιών και των εφήβων. Βασικές ακόμη επιδιώξεις της αποτελούν: η επαγγελματική τους αποκατάσταση και μέσω αυτής η κοινωνική τους ενσωμάτωση. Με άλλα λόγια, η ειδική αγωγή δεν είναι απλή εκπαιδευτική διαδικασία, είναι μια συνολική βοήθεια ζωής, που πρέπει να παρέχεται σε όλα εκείνα τα νεαρά άτομα, που κατατρώχονται υπό την πίεση κάποιας προσωπικής αντίξοσης κατάστασης». Προκειμένου να επιτευχθεί κάτι τέτοιο είναι αναγκαία η κατανόηση της διαταραχής και των αιτιών της. Χωρίς έγκαιρη αντιμετώπιση, η ΔΕΠ-Υ μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά προβλήματα, καθώς εμποδίζει την προσαρμογή στις απαιτήσεις της ζωής. Όλα αυτά γίνονται ακόμα πιο δύσκολα όταν συνυπάρχουν και άλλα προβλήματα, αφού στα περισσότερα παιδιά η ΔΕΠ-Υ εμφανίζεται μαζί με άλλες διαταραχές (συννοσηρότητα), που περιπλέκουν την εξέλιξη της.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των γενετικών παραγόντων και η συσχέτιση με τους περιβαλλοντικούς και νευροψυχολογικούς παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν στην συμπτωματολογία της διαταραχής, μέσω μιας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Βαρύτητα, επομένως δίνεται στη διερεύνηση της γενετικής βάσης της ΔΕΠ-Υ η οποία φαίνεται σημαντική, όχι μόνο για την κατανόηση της αιτιολογίας, αλλά και για την αντιμετώπιση της.

ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder diagnosed during childhood and characterized by increased motor activity, low levels of anxiety, impulsivity, and difficulty in maintaining or concentrating attention. According to the American Psychiatric Association's (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, the ADHD symptomatology is divided into three subclasses since the clinical expression of ADHD is complex and heterogeneous. Its pathophysiology involves genetic, neurological or environmental factors. Attention Deficit-hyperactivity disorder is the most extensively studied pediatric mental disorder and one of the most frequently diagnosed neurodevelopmental disabilities.

The purpose of this work is to present and correlate the genetic, environmental and neuropsychological factors leading to the symptomatology of the disorder by means of a literature review. Emphasis will be given on the genetic basis, which is important not only for understanding ADHD etiology, but also for effective intervention.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σημαντικές εξελίξεις των τελευταίων δεκαετιών στο πεδίο της Μοριακής Βιολογίας, οδήγησαν σε εντυπωσιακή αύξηση των πληροφοριών που παρέχονται. Συνδυάζοντας την γνώση που παρέχεται από την Βιολογία και την Πληροφορική, αλλά και από άλλους επιστημονικούς τομείς, όπως η Στατιστική και τα Μαθηματικά, εξερευνώνται νέοι τρόποι για την ορθολογική ερμηνεία και αντιμετώπιση φαινομένων και διαταραχών με βιολογική βάση.

Σήμερα, ο κλάδος της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής προσελκύει όλο και περισσότερο το ενδιαφέρον τόσο των ερευνητών όσο και του κοινού. Από τα πειράματα του Mendel, που αποτέλεσαν τη βάση για τη ανάπτυξη της Γενετικής Επιστήμης, μέχρι σήμερα που η έρευνα γίνεται σε μοριακό επίπεδο, η ανάπτυξη της έγινε σε τέτοιο βαθμό που διακρίνεται σε τρεις επιμέρους κλάδους, την Κλασική (Μενδελική) Γενετική, που βασίζεται στο φαινότυπο και για το λόγο αυτό προσεγγίζει έμμεσα τα γενετικά φαινόμενα, την Κυτογενετική, που ασχολείται με το γενετικό υλικό στο επίπεδο του πυρήνα (χρωμοσώματα) και την Μοριακή Γενετική, η οποία ασχολείται με το γενετικό υλικό στο επίπεδο του γονιδίου.

Το αντικείμενο της πτυχιακής εργασίας αυτής είναι η μελέτη της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής – Υπερκινητικότητα σε μοριακό επίπεδο. Η ΔΕΠ-Υ είναι μια αναπτυξιακή διαταραχή οργανικής αιτιολογίας, η οποία επηρεάζει πολλούς τομείς της λειτουργικότητας του ατόμου. Η αιτιολογία της διαταραχής δεν είναι η ίδια σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς στη παθοφυσιολογία της εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες, νευρολογικοί ή περιβαλλοντικοί παράγοντες (Mayes et al., 2008; Nigg, 2006). Έγινε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση με στόχο την ανάλυση και συσχέτιση των παραγόντων, που οδηγούν στην συμπτωματολογία της διαταραχής.

Η εργασία αποτελείται από τέσσερα κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια αποσαφήνιση του όρου ΔΕΠ-Υ, ενώ παράλληλα επιχειρείται μια ιστορική αναδρομή με στόχο να περιγράψει το πέρασμα της διαταραχής κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Ακόμη γίνεται αναφορά στα πρωτογενή συμπτώματα, τα χαρακτηριστικά και τη συχνότητα της. Στο δεύτερο κεφάλαιο, αναπτύσσεται η κλινική εικόνα της ΔΕΠ-Υ, ποια υποψήφια γονίδια φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της παθολογίας της, ποιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες συν- επιδρούν με το γονότυπο και λειτουργούν ως προγνωστικοί δείκτες. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στους γενετικούς παράγοντες που αφορούν τη ΔΕΠ-Υ. Εξετάζεται η συμβολή περιγεννητικών προβλημάτων και ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Επίσης, αναλύεται η νευροβιολογική βάση της ΔΕΠ-Υ, η μελέτη της οποίας συνδέεται με την φαρμακευτική αντιμετώπιση της διαταραχής. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα κοινά χαρακτηριστικά που εμφανίζει η ΔΕΠ-Υ με άλλες διαταραχές, όπως οι Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος, οι διαταραχές συμπεριφοράς και τα ψυχιατρικά νοσήματα. Στόχος του κεφαλαίου αυτού είναι να παρουσιάσει τη συννοσηρότητα της ΔΕΠ-Υ. Στο τελευταίο κεφάλαιο, αναφέρονται οι διαθέσιμες σήμερα θεραπείες και παρεμβάσεις.

Τα τελευταία χρόνια, η ΔΕΠ-Υ έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον τόσο του κοινού, όσο και πολλών ειδικών επαγγελματιών (νευρολόγων, παιδοψυχιάτρων, βιολόγων,

εργοθεραπευτών, ψυχολόγων, ειδικών παιδαγωγών κ.α.) που δραστηριοποιούνται στον ευρύτερο χώρο της υγείας και της εκπαίδευσης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην επίπτωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠ-Υ στο διαπροσωπικό-κοινωνικό-μαθησιακό επίπεδο, με προεκτάσεις στην ενήλικη ζωή του ατόμου.

Πολλοί επιστημονικοί κλάδοι προσεγγίζουν τη διαταραχή από διαφορετικό επίπεδο και με άλλη οπτική: οι γιατροί στοχεύουν στη θεραπεία των νευρογνωσιακών συμπτωμάτων της ΔΕΠ-Υ, οι ψυχολόγοι εστιάζουν στη συμπεριφορική ρύθμιση του παιδιού/εφήβου, οι βιολόγοι αναζητούν τα υπεύθυνα γονίδια που εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της διαταραχής, οι ειδικοί παιδαγωγοί εφαρμόζουν ψυχοπαιδαγωγικές τεχνικές εντός της τάξης για να προσπελάσουν τα μαθησιακά και τα συμπεριφορικά προβλήματα των παιδιών με ελλειμματική προσοχή/υπερκινητικότητα. Η διεπιστημονική συνεργασία ως έννοια και πρακτική αφορά όλο το φάσμα της ειδικής αγωγής, από τη διάγνωση και αξιολόγηση, την προσχολική και σχολική εκπαίδευση μέχρι την επαγγελματική αποκατάσταση. Καμία ειδικότητα από μόνη της δε διαθέτει τις γνώσεις και τα μέσα για να εκπαιδεύσει τα παιδιά που παρουσιάζουν δυσκολίες. Η συνεργασία εκπαιδευτικών, θεραπευτών και κοινωνικών επιστημόνων μπορεί, σύμφωνα με την Lacey (2001), να πετύχει καλύτερα αποτελέσματα ως ομάδα, απ' ό,τι μπορεί να πετύχει το κάθε μέλος της ομάδας μεμονωμένα.



Στοιχεία Μοριακής Βιολογίας

Όλα τα κύτταρα ενός οργανισμού περιέχουν DNA, το κληρονομικό υλικό των οργανισμών. Το DNA είναι ένα νουκλεϊκό οξύ που περιέχει τη γενετική πληροφορία για την ανάπτυξη και τη λειτουργία του κυττάρου και κατά συνέπεια του οργανισμού. Αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες, που σχηματίζουν διπλή δεξιόστροφη έλικα, και αποτελεί συνδυασμό 4 αζωτούχων βάσεων: A (Αδενίνη), T (Θυμίνη), C (Κυτοσίνη) και G (Γουανίνη). Σημαντική ιδιότητα του DNA αποτελεί η συμπληρωματικότητα των βάσεων του, το γεγονός δηλαδή ότι κάθε βάση ενώνεται μόνο με τη συμπληρωματική της και συγκεκριμένα, η Γουανίνη ενώνεται πάντα με την Κυτοσίνη και η Αδενίνη με τη Θυμίνη.



Εικόνα 1. Το μόριο του DNA. Πηγή : Νησιώτου Ιουλία (2014) – Σημειώσεις μαθήματος : Παθολογία της Αναπηρίας.

Μέσω της γενετικής πληροφορίας που περιέχεται στο γονιδίωμα (DNA) παρέχονται οι οδηγίες για την κατασκευή των RNA και συστατικών του κυττάρου, όπως οι πρωτεΐνες. Το RNA είναι επίσης ένα νουκλεϊκό οξύ με μια μονή αλυσίδα συνδυασμού 4 βάσεων, με τη διαφορά ότι, αντί για Θυμίνη περιέχει Ουρακίλη (U). Η αρχή της συμπληρωματικότητας ισχύει και για το μόριο του RNA, με τη μόνη διαφορά ότι η Αδενίνη έχει ως συμπληρωματική της την Ουρακίλη.

Οι **πρωτεΐνες** είναι τα μόρια που διεκπεραιώνουν τις σημαντικότερες κυτταρικές λειτουργίες. Είναι μακρομόρια, των οποίων οι δομικοί λίθοι είναι τα αμινοξέα. Συγκεκριμένα, αποτελούνται από συνδυασμούς 20 διαφορετικών αμινοξέων, τα οποία

ενώνονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς σχηματίζοντας μια πολυπεπτιδική αλυσίδα. Οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητες σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς και συμμετέχουν σε κάθε διαδικασία μέσα στα κύτταρα. Πολλές πρωτεΐνες δρουν ως ένζυμα που καταλύουν τις βιοχημικές αντιδράσεις, και είναι ζωτικής σημασίας για το μεταβολισμό. Άλλες πρωτεΐνες έχουν δομικές λειτουργίες, όπως οι πρωτεΐνες του κυτταρικού σκελετού και συμβάλλουν στη διατήρηση της μορφής των κυττάρων. Οι πρωτεΐνες είναι επίσης σημαντικές στη διακυτταρική επικοινωνία και την κυτταρική σηματοδότηση.

Τα τμήματα του DNA που περιέχουν κωδικοποιημένη τη γενετική πληροφορία καλούνται **γονίδια**, και είναι συνεχή κομμάτια DNA, από τα οποία ένας πολύπλοκος μηχανισμός διαβάξει τη γενετική πληροφορία και αντιστοιχεί τη νουκλεοτιδική ακολουθία με αμινοξική ακολουθία, παράγοντας έτσι ένα συγκεκριμένο είδος πρωτεΐνης. Τα γονίδια αποτελούνται από εξόνια και ιντρόνια: ως εξόνια ορίζονται τα τμήματα του γονιδίου τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνη ενώ ως ιντρόνια οι μη κωδικές περιοχές. Τα γονίδια έχουν 2 βασικούς ρόλους: ρυθμίζουν την έκφραση άλλων γονιδίων και ρυθμίζουν την παραγωγή των πρωτεϊνών, καθώς και το πότε και σε τι ποσότητα θα παραχθούν. Το σύνολο των γονιδίων ενός οργανισμού αποτελεί το γονιδίωμα (DNA) του και είναι οργανωμένο σε χρωμοσώματα, που βρίσκονται στον πυρήνα των κυττάρων.

Το γονίδιο εκφράζεται μέσω της παραγωγής πρωτεϊνών, των δομικών στοιχείων της ζωής. Κάθε γονίδιο συνήθως κωδικοποιεί μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Το κύτταρο μπορεί να παράγει διαφορετικές πρωτεΐνες. Ένας οργανισμός αντιδρά στις περιβαλλοντικές και βιολογικές αλλαγές, αλλά και στα διάφορα στάδια ανάπτυξης του, μέσω της ενεργοποίησης ή απενεργοποίησης της παραγωγής συγκεκριμένων πρωτεϊνών.

Ο μηχανισμός με τον οποίο οι πρωτεΐνες παράγονται από τα αντίστοιχα γονίδια είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, που υπόκειται σε διάφορα επίπεδα ρύθμισης. Το πρώτο βήμα είναι η μεταγραφή ενός γονιδίου (από το DNA σε ένα μόριο RNA, που σε αυτήν την περίπτωση ονομάζεται mRNA messenger RNA). Κατά τη διάρκεια του δεύτερου βήματος, της μετάφρασης, ο κυτταρικός μηχανισμός παράγει μια πρωτεΐνη χρησιμοποιώντας το μόριο αυτό του mRNA σαν προσχέδιο. Αυτά τα δύο βήματα, μαζί με την αντιγραφή του DNA, αποτελούν το Κεντρικό Δόγμα της Μοριακής Βιολογίας όπως προτάθηκε το 1958 από τον Φράνσις Κρικ : η γενετική πληροφορία ρέει από τα νουκλεϊκά οξέα (το DNA και RNA) προς τις πρωτεΐνες. Στις μέρες μας έχουν ανακαλυφθεί και άλλοι τρόποι ροής της γενετικής πληροφορίας, όπως ο αυτοδιπλασιασμός του RNA.

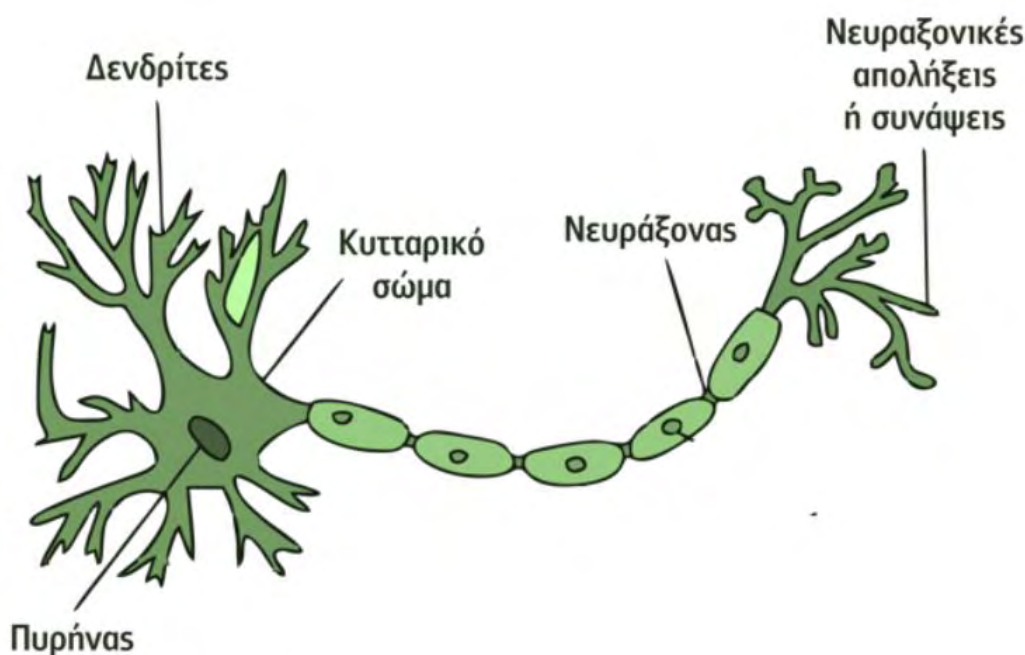
Η έκφραση διαφορετικών γονιδίων σε κάθε κύτταρο και κατά συνέπεια, η κατασκευή διαφορετικών πρωτεϊνών, είναι υπεύθυνη για την κυτταρική διαφοροποίηση. Έτσι, ενώ όλα τα κύτταρα ενός οργανισμού περιέχουν το ίδιο DNA, παράγουν διαφορετικές πρωτεΐνες . Η χαρτογράφηση των γονιδιωμάτων πολλών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπινου, ήταν μια σημαντική κατάκτηση της βιολογίας και έχει αυξήσει τη γνώση μας για στις γονιδιακές ακολουθίες. Η γνώση αυτή από μόνη της, δε μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τους βασικούς μηχανισμούς της ζωής, αλλά αποτελεί μια σημαντική πληροφορία.

Στοιχεία Νευροβιολογίας

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος

Το νευρικό σύστημα αποτελείται από ένα κεντρικό και ένα περιφερικό τμήμα. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τον Νωτιαίο Μυελό και τον Εγκέφαλο. Το περιφερικό τμήμα του νευρικού συστήματος ονομάζεται Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (ΠΝΣ) αποτελείται από τα νεύρα. Σε αντίθεση με το ΚΝΣ που περιβάλλεται από οστείνες δομές (κρανίο και σπονδυλική στήλη) το ΠΝΣ δεν προστατεύεται από οστά.

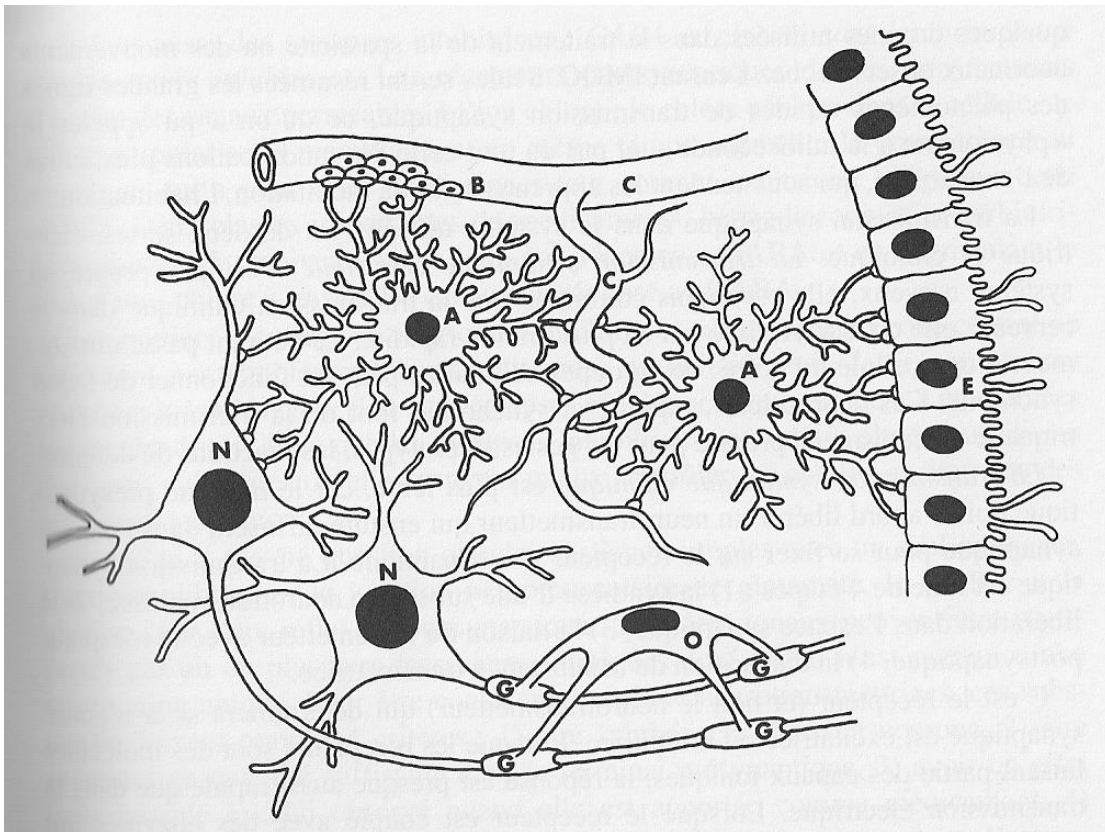
Ο νωτιαίος μυελός αποτελεί τη φυσική συνέχεια του εγκεφάλου μέσα στο σπονδυλικό σωλήνα. Ο εγκέφαλος είναι το πιο πολύπλοκο όργανο του σώματος, έδρα της νόησης, του συναισθήματος, των αισθήσεων και της κίνησης. Το νευρικό σύστημα αποτελείται από έναν τύπο ιστού: τον νευρικό ιστό. Ο νευρικός ιστός αποτελείται από νευρικά κύτταρα και από νευρογλοιακά κύτταρα (ή νευρογλοία ή, απλά, γλοία). Τα νευρικά κύτταρα μεταδίδουν τις νευρικές ώσεις (τα ενεργά δυναμικά) που είναι ο κύριος ρόλος τους νευρικού ιστού, ενώ τα νευρογλοιακά κύτταρα υποβοηθούν αυτή τη λειτουργία αφενός με το να θρέφουν και να προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα και αφετέρου με το να διευκολύνουν τις νευρικές ώσεις. Η δομική και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος είναι το νευρικό κύτταρο ή νευρώνας. Η πληροφορία- ερέθισμα, εισέρχεται μέσω ειδικά διαμορφωμένων εκβλαστήσεων των δενδριτών (αισθητική οδός), γίνεται η επεξεργασία τους στο σώμα του νευρώνα και η τελική εντολή μεταφέρεται μέσω του νευράξονα (κινητική οδός) στο κύτταρο - στόχος.



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση του νευρώνα.

Μέσα στο κρανίο μας, 100 δισεκατομμύρια νευρώνες συνομιλούν ακατάπαυστα μεταξύ τους μέσω τρισεκατομμυρίων συνάψεων και είναι οργανωμένοι σε νευρωνικά συστήματα,

τα οποία αποτελούν το ανατομικό υπόβαθρο των διαφόρων λειτουργιών (Changeux, 1983). Η πλήρης ανάπτυξη των ανθρώπινων δυνατοτήτων απαιτεί την άριστη λειτουργία και το συντονισμό όλων των επιμέρους δομών του νευρικού συστήματος. Η μορφογένεση του εγκεφάλου, η γένεση και ο τελικός αριθμός των νευρώνων, η οργάνωση των κυκλωμάτων τους συντελείται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής και καθορίζεται από συγκεκριμένα γονίδια. Η δημιουργία των πρώιμων συνάψεων υπόκειται σε γενετική ρύθμιση, και, επομένως, αποτελεί κληρονομικό χαρακτηριστικό. Ο τελικός αριθμός, όμως, των συνάψεων, η σταθεροποίηση και η τροποποίησή τους εξαρτάται από την επίδραση του περιβάλλοντος. Η συναπτική οργάνωση του εγκεφάλου ολοκληρώνεται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και αποτελεί επιγενετικό φαινόμενο (Changeux, 1973).



Εικόνα 2. Κύτταρα του νευρικού συστήματος.: νευρώνες (N) και νευρογλοιακά κύτταρα: αστροκύτταρα (A) και ολιγοδενδροκύτταρα (O), που παράγουν τη μυελίνη (M). Πηγή: Amiel-Tison, C. (2004). *L'infirmité motrice d'origine cérébrale*. Paris : Masson

Οι συνάψεις

Τα νευρικά κύτταρα επικοινωνούν μεταξύ τους με συνάψεις, ειδικές δομές όπου το τερματικό του άξονα ενός νευρικού κυττάρου έρχεται σε πολύ κοντινή απόσταση με τον δενδρίτη ενός άλλου νευρικού κυττάρου. Το νευρικό κύτταρο το οποίο στέλνει ένα ηλεκτρικό σήμα προς τη σύναψη μέσω του άξονα ονομάζεται προσυναπτικός νευρώνας. Ο προσυναπτικός νευρώνας εκλύει μια ουσία, το νευροδιαβιβαστή, η οποία δρα στη μεμβράνη του δενδρίτη του άλλου νευρικού κυττάρου (μετασυναπτικός νευρώνας). Οι συνάψεις συνήθως εντοπίζονται στους δενδρίτες του μετασυναπτικού νευρώνα, αλλά μπορούν επίσης να βρεθούν και στο κυτταρικό σώμα και στον άξονα. Έτσι, έχουμε αξο-

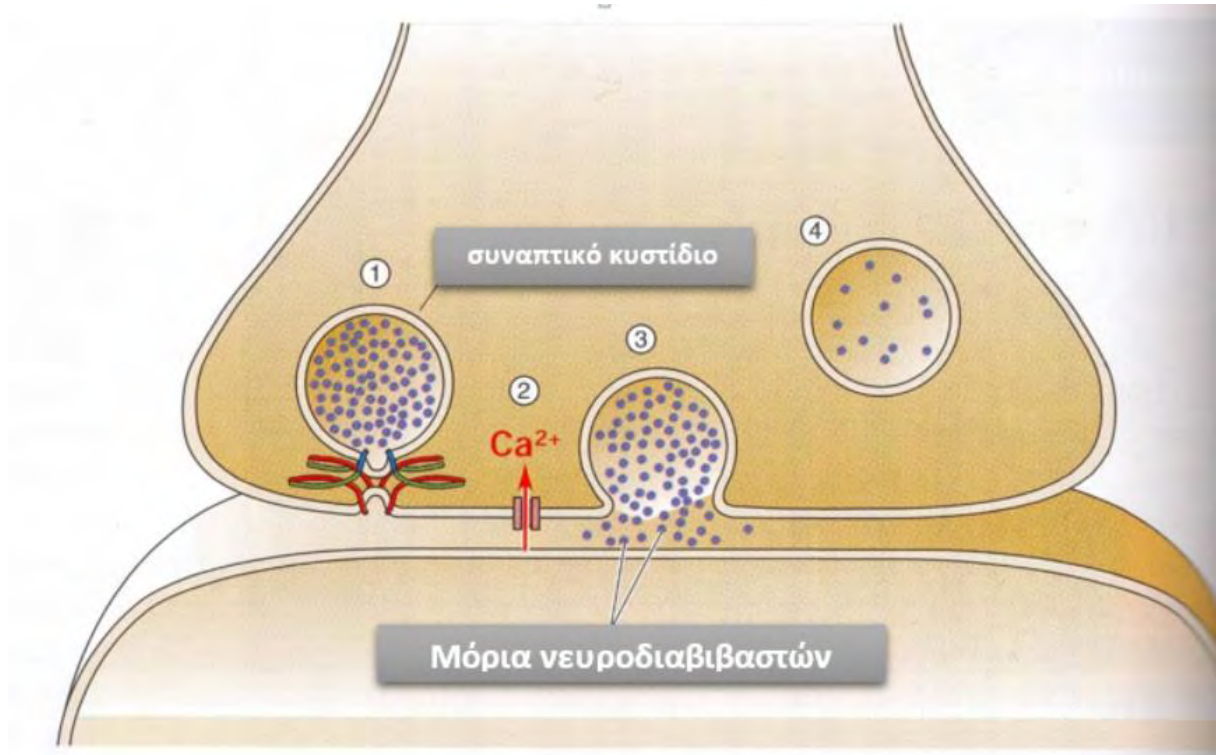
δενδριτικές συνάψεις, αξο-σωματικές και αξο-αξονικές συνάψεις, αντίστοιχα. Ειδικά στους δενδρίτες υπάρχουν συγκεκριμένες δομές, οι οποίες ονομάζονται άκανθες. Οι αξο-δενδριτικές συνάψεις μπορούν να βρεθούν στην κεφαλή της άκανθας, στο λαιμό της άκανθας, ή στο δενδριτικό κλάδο μεταξύ ακάνθων.

Τα νευρικά κύτταρα μπορούν να καταταγούν σε κατηγορίες ανάλογα με τη μορφολογία τους, το νευροδιαβιβαστή που εκλύουν, τις διάφορες πρωτεΐνες που εκφράζουν ή με τη λειτουργία τους. Βάσει της μορφολογίας των αποφυάδων, υπάρχουν μονόπολα, ψευδομονόπολα, δίπολα, και πολύπολλα νευρικά κύτταρα. Βάσει του νευροδιαβιβαστή που εκλύουν, υπάρχουν γλουταματεργικοί, GABAεργικοί, ντοπαμινεργικοί, νοραδρενεργικοί, και σεροτονινεργικοί νευρώνες. Βάσει του σχήματος του κυτταρικού σώματος, υπάρχουν πυραμιδικοί νευρώνες, κοκκώδη κύτταρα ή αστεροειδή κύτταρα. Βάσει της λειτουργίας τους, υπάρχουν οι αισθητικοί νευρώνες, κινητικοί νευρώνες, διεγερτικοί ή ανασταλτικοί νευρώνες.

Ο καθοριστικός ρόλος των νευροδιαβιβαστών στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου αποδεικνύεται από το ότι μια δυσλειτουργία στους νευροδιαβιβαστές μπορεί να επιφέρει σοβαρές κλινικές συνέπειες για το άτομο. Η δυσλειτουργία μπορεί να προκληθεί από διάφορες αιτίες (π.χ. γενετικοί παράγοντες, χρήση φαρμάκων, γήρας, τοξικές ουσίες κ.α.). Τα αποτελέσματα τέτοιων περιπτώσεων είναι διαταραχές, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η κατάθλιψη, η ΔΕΠ-Υ κ.α..

Νευροδιαβιβαστές

Νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες του νευρικού συστήματος που απελευθερώνονται από τις αξονικές απολήξεις των νευρικών κυττάρων στην περιοχή των συνάψεων και επιδρούν στα μετασυναπτικά κύτταρα μεταβάλλοντας την ηλεκτρική τους δραστηριότητα. Πρόκειται για μικρομοριακές ουσίες, όπως τα αμινοξέα και η ακετυλοχολίνη, που συντίθενται στην απόληξη, ή για μεγαλύτερα μόρια, όπως τα πεπτίδια τα οποία συντίθενται στο κυτταρικό σώμα. Οι διαβιβαστές απελευθερώνονται στην περιοχή της σύναψης μέσω κυστιδιακής σύντηξης ή διαχέονται δια μέσου της μεμβράνης. Συνδέονται με ειδικά πρωτεϊνικά μόρια που εντοπίζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη και καλούνται υποδοχείς. Οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών είναι είτε ιονοτροπικοί, οι οποίοι φέρουν ιοντικό διάυλο, είτε μεταβοτροπικοί, οι οποίοι δρουν μέσω πρωτεϊνών G. Ενεργοποίηση των ιονοτροπικών υποδοχέων μεταβάλλει άμεσα και ταχέα το μεμβρανικό δυναμικό του μετασυναπτικού κυττάρου, ενώ οι συζευγμένοι με πρωτεΐνες-G υποδοχείς έχουν έμμεση και βραδεία δράση στην ηλεκτρική κατάσταση του μετασυναπτικού κυττάρου τροποποιώντας τη δραστηριότητα ιοντικών διαύλων μέσω ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μορίων, τα οποία μπορούν επίσης να ρυθμίζουν μια πληθώρα βιοχημικών διεργασιών στο κύτταρο. Οι διαβιβαστές που εξασκούν βραδείες τροποποιητικές δράσεις μέσω υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες-G καλούνται και νευροτροποποιητές. Κάθε τύπος κυττάρου απελευθερώνει έναν κύριο νευροδιαβιβαστή, πολλοί τύποι νευρώνων όμως μπορούν να συν-απελευθερώνουν, κάτω από καθορισμένες συνθήκες, και άλλες ουσίες που τροποποιούν τη δράση του κύριου νευροδιαβιβαστή. Ο μεγάλος αριθμός νευροδιαβιβαστικών ουσιών (>100) συμμετέχει στις πολύπλοκες υπολογιστικές διεργασίες που πραγματοποιούνται στο νευρικό σύστημα.



Σχήμα 2. Η διαδικασία της νευροδιαβίβασης. Πηγή : Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007)

Οι νευροδιαβιβαστές ταξινομούνται με διάφορους τρόπους. Συνήθως διακρίνονται σε : αμινοξέα , πεπτίδια και μονοαμίνες.

Αμινοξέα : Γλουταμινικό , ασπαρτικό , D-σερίνη , γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), γλυκίνη

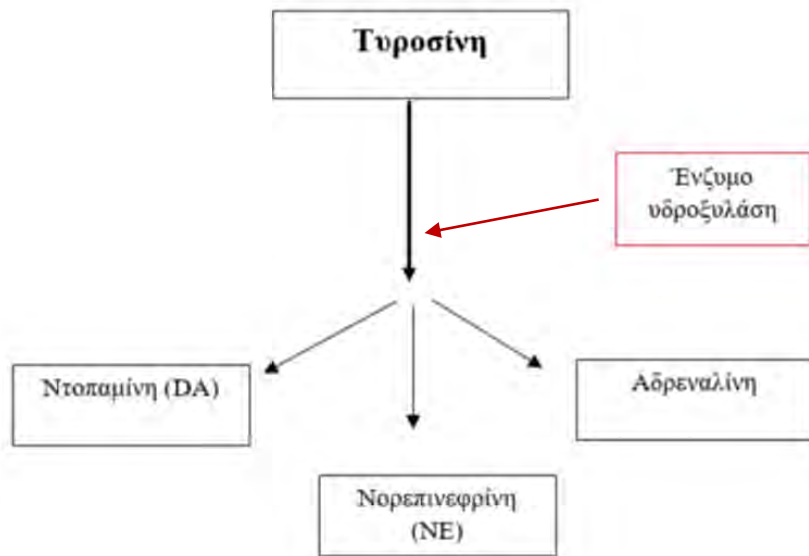
Μονοαμίνες και άλλες βιογενείς αμίνες : Ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη, νοραδρεναλίνη, επινεφρίνη (αδρεναλίνη), ισταμίνη , σεροτονίνη (SE, 5-HT), μελατονίνη

Άλλοι: ακετυλοχολίνη (ACh), αδενοσίνη , το μονοξειδίο του αζώτου , κ.λπ.

Κατεχολαμινεργικοί νευρώνες

Οι **κατεχολαμίνες** αποτελούν σημαντική κατηγορία ορμονών που συμμετέχουν στις βιοχημικές και φυσιολογικές διεργασίες των ζωικών οργανισμών. Σε αυτές συγκαταλέγονται η επινεφρίνη (ή αδρεναλίνη), η οποία παράγεται κυρίως από τον μυελό των επινεφριδίων, η νορεπινεφρίνη (ή νοραδρεναλίνη), η οποία συναντάται στις νευρικές απολήξεις, και η ντοπαμίνη, που βρίσκεται κυρίως στα βασικά γάγγλια του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Το αμινοξύ τυροσίνη είναι η πρόδρομη ουσία για τρεις διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές αμίνης που περιέχουν μια χημική δομή που ονομάζεται κατεχόλη. Οι κατεχολαμινεργικοί νευρώνες εμπλέκονται στη ρύθμιση της κίνησης, της διάθεσης και της προσοχής.



Σχήμα 3. Η βιοσυνθετική οδός των κατεχολαμινών. Η τυροσίνη είναι η πρόδρομος ουσία και για τις τρεις κατεχολαμίνες. Πηγή: Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007).

Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη είναι ένας ρυθμιστικός νευροδιαβιβαστής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που ανήκει στην ομάδα των κατεχολαμινών. Συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες του εγκεφάλου με σημαντικό ρόλο, στη συμπεριφορά, στη γνωστική λειτουργία, στην εκούσια κίνηση, στα κίνητρα και την ανταμοιβή, στην αναστολή της παραγωγής προλακτίνης (ορμόνη της γαλουχίας), τον ύπνο, τη διάθεση, την προσοχή, τη συγκέντρωση και τη μάθηση. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες (δηλαδή, οι νευρώνες στους οποίους ο κύριος νευροδιαβιβαστής είναι ντοπαμίνη) υπάρχουν κυρίως στην κοιλιακή περιοχή της καλύπτρας (VTA) του μεσεγκεφάλου, στη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας, καθώς και τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Η ντοπαμίνη που παράγεται από αυτούς τους νευρώνες μεταφέρεται με το νευράξονα σε μία άλλη περιοχή του εγκεφάλου, που ονομάζεται ραβδωτό σώμα και συνδέεται εκεί με τους υποδοχείς της. Η μέλαινα ουσία και το ραβδωτό σώμα ανήκουν σε ένα σύστημα που ονομάζεται Βασικά Γάγγλια, και έχει ως βασικό ρόλο την ρύθμιση της κινητικότητας, έτσι ώστε αυτή να γίνεται με πιο αυτοματοποιημένο τρόπο. Η απώλεια των νευρώνων της μέλαινας ουσίας και των νευρικών τους απολήξεων, προκαλεί έλλειμμα μεταβίβασης του σήματος μέσω ντοπαμίνης, με αποτέλεσμα κινητική δυσλειτουργία.

Η ντοπαμίνη, επομένως, είναι ένας βασικός νευροδιαβιβαστής για ένα ευρύ φάσμα διαδικασιών του εγκεφάλου. Έχει κεντρικό ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, των γνωστικών λειτουργιών, στο σύστημα της ανταμοιβής, των συναισθηματικών και των κινητικών

απαντήσεων, συμπεριλαμβανομένης της εμπειρίας της ευχαρίστησης και του πόνου ως αντίδραση στα θετικά και αρνητικά περιβαλλοντικά γεγονότα.

Όπως παρατηρούμε και στην Εικόνα 2 (βλέπε επόμενη σελίδα) η ντοπαμίνη συντίθεται από το αμινοξύ τυροσίνη, η οποία μετατρέπεται πρώτα σε L-διϋδροξυφαινυλαλανίνη και στη συνέχεια σε ντοπαμίνη από το ένζυμο δεκαρβοξυλάση διϋδροξυφαινυλαλανίνης. Οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες συγκεντρώνονται σε αρκετές μεσεγκεφαλικές περιοχές, οι οποίες εξέρχονται από σημαντικά τμήματα του εγκεφάλου, μέσω τριών κύριων οδών, των μελαινοραβδωτών, μεσοκορτικολιμβικών και των φυματοχοανικών διόδων. Αυτά τα κυκλώματα εμπλέκονται σε σαφώς καθορισμένα δίκτυα εγκεφάλου που συμμετέχουν στις διαδικασίες προσοχής καθώς και στα κίνητρα. Η διακοπή ενός ή και των δύο συμβάλλει στην αιτιολογία της ΔΕΠ-Υ.

Η διάρκεια δράσης των νευροδιαβιβαστών στη σύναψη ελέγχεται με δύο τρόπους: α) με την εξουδετέρωσή τους από τα αντίστοιχα ένζυμα της συναπτικής σχισμής και β) με την επαναπρόσληψή τους διαμέσου ειδικών αντλιών στα ειδικά γι' αυτούς κυστίδια επαναπρόσληψης του προσυναπτικού τμήματος. Εάν κάποια ουσία ή φάρμακο αναστείλει κάποιον από αυτούς τους δύο τρόπους, τότε η δράση των νευρομεταβιβαστών είναι διαρκής και έντονη. Η ντοπαμίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που ελέγχει μεταξύ άλλων και την ευχάριστη διάθεση του ανθρώπου. Εάν χορηγήσουμε μια ουσία που παρεμποδίζει την επαναπρόσληψή της π.χ. κοκαΐνη τότε η αύξηση της ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή και η συνεχής σύνδεσή της με τους υποδοχείς της, θα έχει σαν αποτέλεσμα την έντονη και διαρκή ευχάριστη διάθεση που προκαλεί το ναρκωτικό. Η ντοπαμίνη ακόμη ελέγχει την κινητικότητα και τον συντονισμό του μυϊκού συστήματος του ανθρώπου. Μείωση της παραγωγής της στα υπεύθυνα για την κινητικότητα του μυϊκού συστήματος κέντρα του εγκεφάλου (μέλαινα ουσία) έχει σαν αποτέλεσμα τον αποσυντονισμό τους και την εμφάνιση της νόσου του Parkinson που εκδηλώνεται με τρόμο και βραδυκίνησία. Μια από τις θεραπείες που χορηγούνται στη νόσο είναι και οι αναστολείς της MAO (μονοαμινοξυδάση). Η MAO είναι το υπεύθυνο ένζυμο για την αποδόμηση της ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή. Η αναστολή της αποδόμησης της ντοπαμίνης από το φάρμακο έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της στις συνάψεις και τη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου (Department of Neurobiology and Anatomy, University of Texas Medical School at Houston). Η προσωπικότητα με "υψηλή ντοπαμίνη" χαρακτηρίζεται από υψηλή νοημοσύνη, εξέχουσα προσωπικότητα, σκληρότητα, και ανάληψη κινδύνων. Μια "ντοπαμινεργική κοινωνία" είναι προσανατολισμένη, με γρήγορους ρυθμούς και δραστηριότητες, ανταγωνισμό και επιθετικότητα. Μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης αποτελούν προγνωστικούς δείκτες εμφάνισης της ΔΕΠ-Υ (Masuo et al., 2004).

Ο υποδοχέας DRD4 της Ντοπαμίνης (Dopamine receptor, DRD4)

Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης εμπλέκονται σε πολλές βιολογικές (κυρίως νευρολογικές) διεργασίες, στις οποίες περιλαμβάνονται η γνώση, η μνήμη, η μάθηση και ο έλεγχος της κινητικότητας, καθώς και η νευροενδοκρινική σηματοδότηση. Επομένως, υπεισέρχονται σε πολλές ψυχιατρικές και νευρολογικές διαταραχές, αφού ελέγχουν νευρικά σήματα που ρυθμίζουν τη συμπεριφορά.

Ο DRD4, μέλος της οικογένειας υποδοχέων ντοπαμίνης τύπου D2, επηρεάζει τη μετασυναπτική δράση της ντοπαμίνης και εμπλέκεται σε πολλές νευρολογικές διεργασίες. Το γονίδιο του παρουσιάζει πολυμορφισμό και είναι ένα από τα πλέον μελετημένα γονίδια

σε σχέση με τις ψυχιατρικές διαταραχές. Από μελέτες βρέθηκε ότι υπάρχει σύνδεση του γονιδίου με τη ΔΕΠ-Υ, με τις εξαρτήσεις από ουσίες, με μερικά ειδικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και την αντίδραση στο άγχος. Αυξημένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση με υπερδιέγερση των D₂ υποδοχέων ευθύνεται για τα λεγόμενα θετικά συμπτώματα, δηλαδή τις παραληρητικές ιδέες και τις ψευδαισθήσεις.

Οι Πολυμορφισμοί του DNA, είναι εναλλακτικές μορφές (αλληλόμορφα) ενός χρωμοσωμικού τόπου τα οποία διαφέρουν στη νουκλεοτιδική αλληλουχία ή περιέχουν μεταβλητό αριθμό διαδοχικά επαναλαμβανόμενων νουκλεοτιδικών μονάδων. Η συχνότητα πολυμορφισμών DNA στο ανθρώπινο γονιδίωμα είναι 1 ανά 350 ζεύγη βάσεων (bp). Οι κατηγορίες πολυμορφισμών DNA είναι οι εξής : α) SNPs (single nucleotide polymorphisms) πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου β) STRs (short tandem repeats) βραχείες διαδοχικές επαναλήψεις γ) VNTRs (variable number of tandem repeats) μεταβλητός αριθμός διαδοχικών επαναλήψεων.

Από τις πιο αποδεδειγμένες συσχετίσεις μεταξύ της ΔΕΠ-Υ και του ντοπαμινεργικού συστήματος είναι το 7-επαναλαμβανόμενο αλληλόμορφο του πολυμορφισμού τύπου VNTRs (μεταβλητός αριθμός διαδοχικών επαναλήψεων) του γονιδίου DRD4 (Hawi et al., 2003). Το γονίδιο DRD4 χαρτογραφείται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 (11p15.5). Το γονίδιο ανθρώπινου υποδοχέα ντοπαμίνης D4 (DRD4), το οποίο βρίσκεται κοντά στο τελομέρες του χρωμοσώματος 11, παρουσιάζει μια ασυνήθιστη συχνότητα πολυμορφισμού: περιέχει έναν μεταβλητό αριθμό διαδοχικών επαναλήψεων (VNTR) μήκους 48 βάσεων στο τρίτο εξόνιο.

Ο υποδοχέας DRD5 της Ντοπαμίνης (Dopamine receptor, DRD5)

Ο υποδοχέας της ντοπαμίνης D5 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 4p15.1-p15.3,3 (Sherrington et al. 1993) . Είναι μέλος της οικογένειας των υποδοχέων σύνδεσης των νουκλεοτιδίων της γουανίνης (G-πρωτεΐνης) και είναι κοντά στη δομή του υποδοχέα D1. Τόσο οι υποδοχείς των D1, όσο και οι υποδοχείς των D5, διεγείρουν τη δραστηριότητα της αδενυλικής κυκλάσης μέσω σύζευξης της G-πρωτεΐνης (Sunahara et al. 1991), ωστόσο οι υποδοχείς D5 έχουν δέκα φορές υψηλότερη συγγένεια με τη ντοπαμίνη απ' ότι οι υποδοχείς D1.

Το γονίδιο DRD5 βρέθηκε ότι σχετίζεται με την ΔΕΠ-Υ σε αρκετές μετα-αναλυτικές μελέτες. Δύο μελέτες αναφέρουν πιθανή θετική συσχέτιση (Johansson et al., 2008, Langley et al., 2009).

Ο Μεταφορέας DAT1 της Ντοπαμίνης (Dopamine Transmitter DAT1)

Το γονίδιο του μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT1, SLC6A3) έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 5p15 (Vandenberg et al. 1992). Είναι μια πρωτεΐνη που διαμεσολαβεί για την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης από τις συνάψεις. Η παρεμπόδιση της επαναπρόσληψης της έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή και η συνεχής σύνδεσή της με τους υποδοχείς της, έχει σαν αποτέλεσμα την έντονη και διαρκή ευχάριστη διάθεση. Είναι επίσης πρωταρχικός ρυθμιστής της νευροδιαβίβασης της ντοπαμίνης, και

εκφράζεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), σε περιοχές του εγκεφάλου που αποτελούν τα ντοπαμινεργικά κυκλώματα (π.χ. επικλινή πυρήνας). Αυτή η πρωτεΐνη είναι πυκνά κατανομημένη στο ραβδωτό σώμα και στον επικλινή πυρήνα και αποτελεί τον πρωταρχικό μηχανισμό ρύθμισης της ντοπαμίνης σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου (Ciliax et al. 1999). Αρκετά δεδομένα ερευνών, αναφέρουν το DAT1 ως «υποψήφιο» γονίδιο για ΔΕΠ-Υ. Για παράδειγμα, διεγερτικά φάρμακα, όπως η μεθυλφαινιδάτη, η οποία συνταγογραφείται ευρέως για τα συμπτώματα ΔΕΠ-Υ, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη λειτουργία του μεταφορέα ντοπαμίνης και ως εκ τούτου αυξάνει τα επίπεδα της διαθέσιμης ντοπαμίνης στη σύναψη (Ritz et al 1987, Volkow et al 1995).

Περαιτέρω μελέτες σε ποντίκια που στερούνταν τα δύο αντίγραφα του γονιδίου DAT1 (δηλ., DAT1 knockout ποντικοί) εμφάνισαν συμπεριφορές ανάλογες με αυτές που εμφανίζουν τα άτομα με ΔΕΠ-Υ και κυρίως εμφάνιζαν μια έντονη κινητική δραστηριότητα σε σύγκριση με τα ποντίκια της ομάδας ελέγχου (Giros et al. 1996).

Μελέτες για το DAT1 εστίασαν στον μεταβλητό αριθμό των διαδοχικών επαναλήψεων (VNTR) στην 3' αμετάφραστη περιοχή (UTR), περιοχή με 40 ζεύγη βάσεων (bp) (Vandenberg et al. 1992). Η πρώτη μελέτη της συσχέτισης μεταξύ των διαδοχικών επαναλήψεων του DAT1 και της ΔΕΠ-Υ διεξήχθη από τον Cook et al. (1995) σε ένα δείγμα 57 παιδιών με ΔΕΠ-Υ.

Η Νορεπινεφρίνη ως νευροδιαβιβαστής

Η νορεπινεφρίνη είναι μία ορμόνη, η οποία παράγεται από τον μυελό των επινεφριδίων. Ως νευροδιαβιβαστής, απελευθερώνεται από τους περισσότερους συμπαθητικούς μεταγαγγλιακούς νευρώνες και από ορισμένους νευρώνες του εγκεφάλου. Ο πρωταρχικός ρόλος της νορεπινεφρίνης, όπως και της αδρεναλίνης, είναι η διέγερση. Όταν κάποιος αισθάνεται ένταση και άγχος, ο εγκέφαλος μοιάζει να «ξυπνά» και είναι πιο επικεντρωμένος έτοιμος, να ανταποκριθεί στις περιστάσεις. Η νορεπινεφρίνη, όπως και η ντοπαμίνη, παίζει μεγάλο ρόλο στην προσοχή και την εστίαση. Ορισμένα ψυχοφάρμακα, όπως η μεθυλφαινιδάτη και οι αμφεταμίνες αυξάνουν τα επίπεδα νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης. Η Atomoxetine, ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης, είναι ένα μοναδικό φάρμακο για την διαταραχή προσοχής της ΔΕΠ-Υ, καθώς επηρεάζει μόνο την νορεπινεφρίνη, και όχι την ντοπαμίνη. Ωστόσο, μπορεί να μην είναι τόσο αποτελεσματική όσο άλλα ψυχοδιεγερτικά.

Η Επινεφρίνη ως νευροδιαβιβαστής

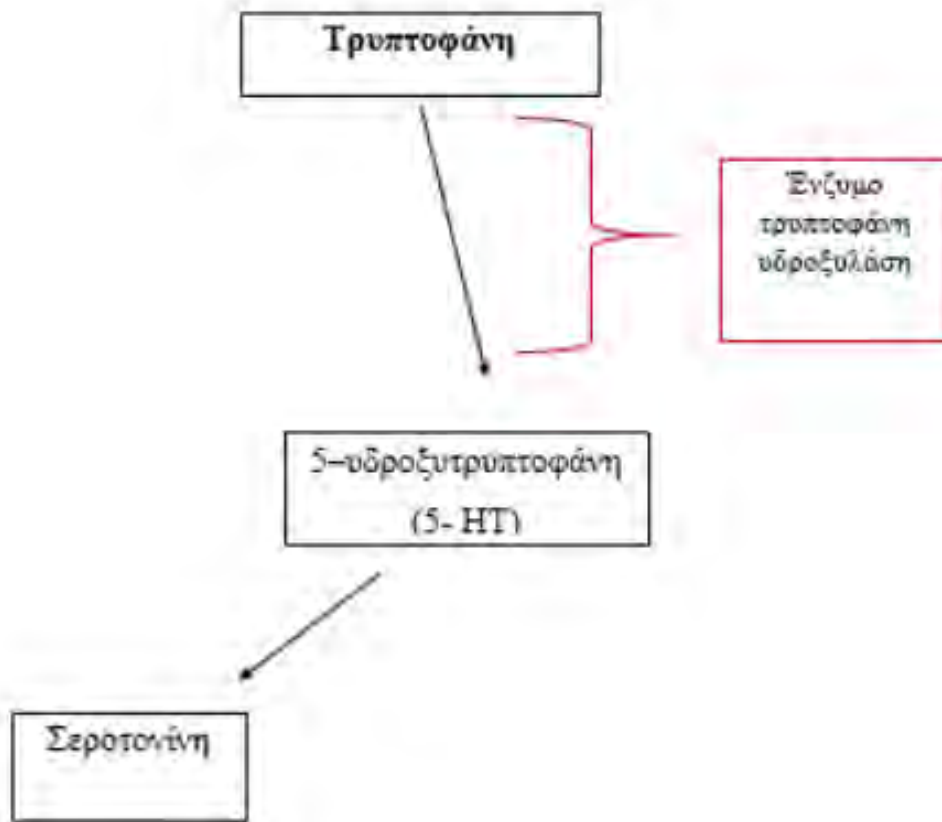
Η αδρεναλίνη είναι μια πολύ σημαντική ορμόνη -νευροδιαβιβαστής. Βοηθά τον οργανισμό να κινητοποιήσει όλες τις πηγές ενέργειάς του σε περιπτώσεις έντονης δραστηριότητας ή κάποιας απειλής, διεγείροντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας ένα είδος "γενικού συναγερμού", που χαρακτηριστικά ονομάζεται αντίδραση "μάχης ή φυγής" (fight-

or-flight response). Ενισχύει τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, αυξάνοντας τα κατάλληλα σήματα. Διεγείρει μετασυναπτικούς υποδοχείς για να ενισχύσει κατάλληλες δικτυακές συνδέσεις και επιτρέπει στα δίκτυα να είναι «πυροδοτημένα» για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Η ποικιλία των αντιδράσεων που προκαλεί η αδρεναλίνη αποβλέπει στην αντιμετώπιση ενός "εχθρού" ή μιας απειλής. Για παράδειγμα, με τη μυδρίαση οξύνεται η όραση στο σκοτάος και περιορίζεται η πλευρική όραση (εστίαση στον "εχθρό"), ενώ η ανόρθωση των τριχών αυξάνει την ευαισθησία σε δονήσεις και τον όγκο του σώματος (στα ζώα) με την ελπίδα ότι θα φοβηθεί ο "εχθρός". Σε διανοητικό επίπεδο, η αδρεναλίνη περιορίζει τον ορθολογικό τρόπο σκέψης, επιτρέποντας έτσι την εκδήλωση περισσότερο πρωτόγονων αντιδράσεων, αφού κατά την αντίδραση "μάχης ή φυγής" υπάρχει συνήθως περισσότερη ανάγκη δράσης παρά σκέψης.

Η σεροτονίνη

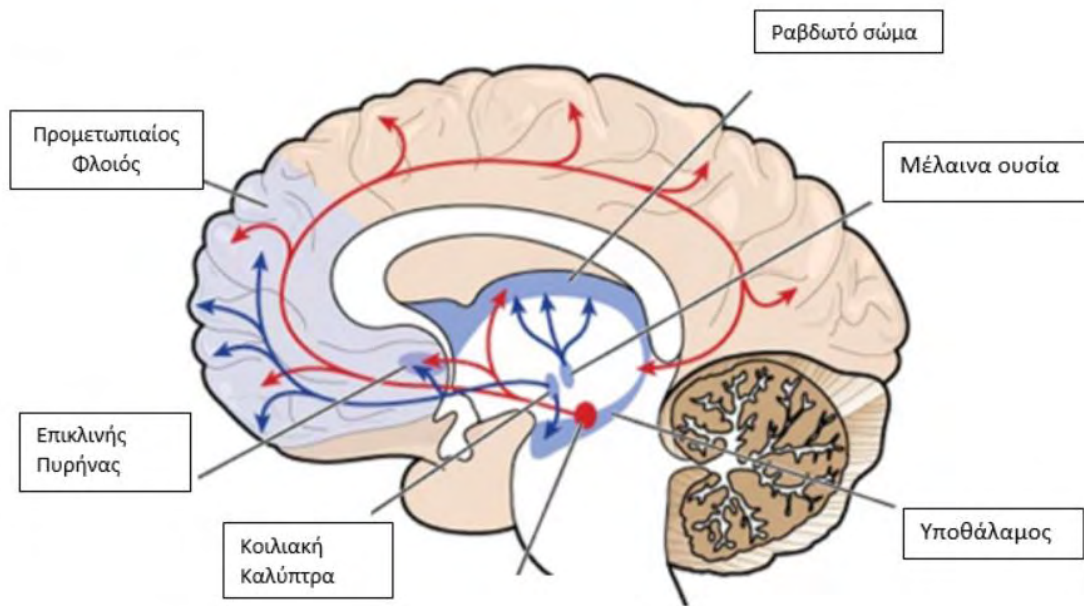
Η σεροτονίνη, επίσης αποκαλούμενη 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT), προέρχεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες είναι σχετικά λίγοι, αλλά φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στα εγκεφαλικά συστήματα που ρυθμίζουν τη διάθεση, τη συναισθηματική συμπεριφορά και τον ύπνο.



Σχήμα 4 . Η σύνθεση της Σεροτονίνης

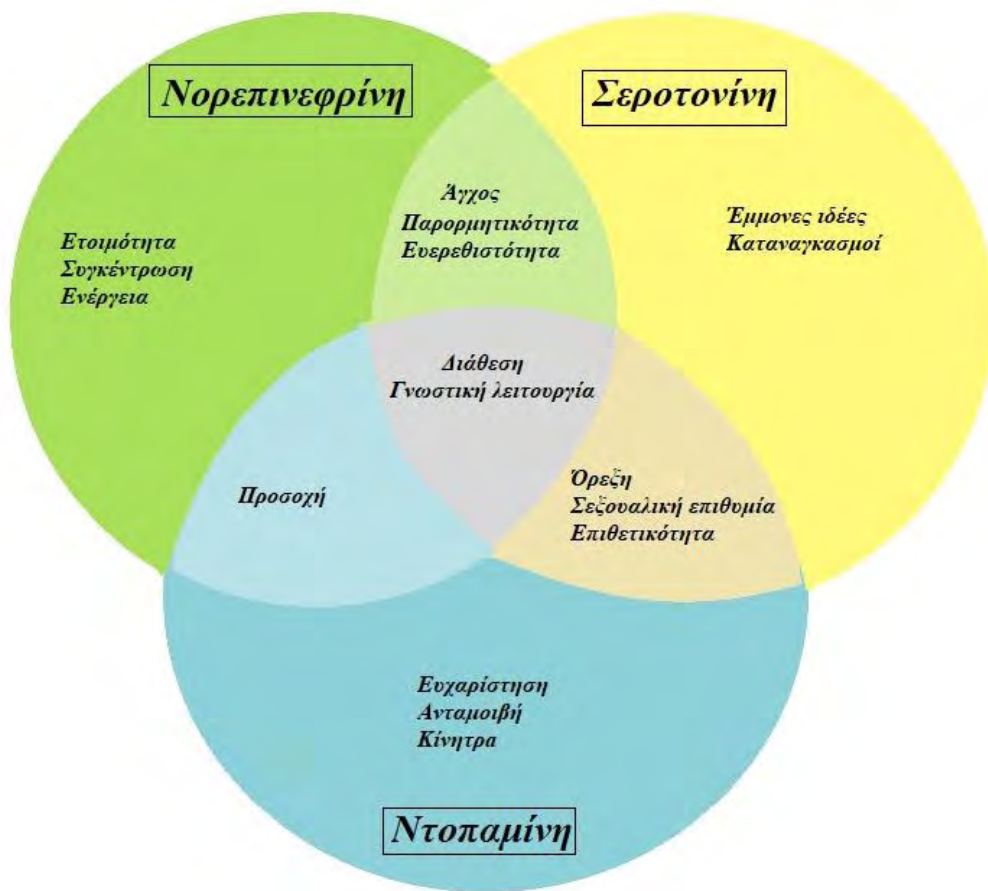
Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη ή 5-HT) είναι μία μονοαμίνη νευροδιαβιβαστής που συντίθεται στους σεροτονινεργικούς νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η σεροτονίνη συντίθεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη και τον μεταβολίτη της 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HTP). Η σεροτονίνη βρίσκεται σε πολλά φρούτα και λαχανικά. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η σεροτονίνη θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως νευροδιαβιβαστής στην ρύθμιση του θυμού, επιθετικότητας, θερμοκρασίας σώματος, ψυχικής διάθεσης, ύπνου, εμετού, σεξουαλικότητας, και όρεξης. «Αδερφή» της σεροτονίνης είναι η ντοπαμίνη η οποία προκαλεί ευφορία και συγχρόνως διεγείρει την προσοχή και τη μάθηση και σχετίζεται με την κίνηση.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στις μέρες μας επιδρούν θεραπευτικά μέσω αύξησης των επιπέδων σεροτονίνης. Η δράση αυτή επιτυγχάνεται μέσω αναστολής του μεταφορέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.



Σχήμα 5. Η πορεία της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στον εγκέφαλο. Πηγή: *Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition* Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007)

<p>Πορεία της Ντοπαμίνης</p> <p>→</p>	<p>Πορεία της Σεροτονίνης</p> <p>→</p>
<p>Λειτουργίες</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ανταμοιβή 2. Ευχαρίστηση 3. Κινητική Λειτουργία 4. Καταναγκασμός 5. Διατήρηση προσοχής 	<p>Λειτουργίες</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ύπνος 2. Διάθεση 3. Μνήμη 4. Γνωστική Λειτουργία



Σχήμα 6. Νευροδιαβιβαστές και λειτουργίες στις οποίες υπεισέρχονται

Πίνακας 1. Νευροδιαβιβαστές και συμπεριφορά. Πηγή: *Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition* Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007)

Νευροδιαβιβαστής	Λειτουργία	Δυσλειτουργία
Ακετυλοχολίνη (Ach)	Σύσπαση μυών, ρυθμίζει μνήμη μάθηση, μνήμη, ύπνο, όνειρα	Alzheimer: Εκφυλισμός νευρώνων που παράγουν Ach: έκπτωση μάθησης, σχηματισμού νέων πληροφοριών
Ντοπαμίνη	Κίνηση, κινητοποίηση, ευχαρίστηση, εγρήγορση	Υψηλά επίπεδα: Σχιζοφρένεια Χαμηλά: Parkinson τρόμος, αργή κίνηση
Σεροτονίνη	Πείνα, ύπνο, εγρήγορση, επιθετικότητα	Έλλειψη οδηγεί σε κατάθλιψη
Ενδορφίνες	Δρουν σε περιοχές ελέγχου του πόνου και των συγκινήσεων	Η απουσία μειώνει τον ουδό του πόνου και την ικανότητα ελέγχου των συγκινησιακών αντιδράσεων
GABA (γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ)	Κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής	Έλλιπής τροφοδότηση συνδέεται με εγκεφαλικά επεισόδια, τρόμο, αυπνία



ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ (ΕΠΙΤΟΜΟ-ΧΑΡΤΟΔΕΤΗ ΕΚΔΟΣΗ) KOLB BRYAN, WHISHAW Q. IAN.

Νησιώτου, Ι. & Βλάχος, Φ. (2015) Νευροαναπτυξιακές διαταραχές: Συνοσηρότητα ή κοινή βιολογική βάση; Παιδοψυχιατρική.

Amiel-Tison, C. (2004). *L' infirmité motrice d' origine cérébrale*. Paris, Masson.

Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Edition Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso (2007)

Για συνοπτική παρουσίαση των νευροδιαβιβαστών, νευροτροποποιητών και των υποδοχέων τους βλ. (Bear, Connors, & Paradiso, 2006· Purves et al., 2011). Εκτενής ανάλυση της βιοχημείας και φαρμακολογίας των διαβιβαστών γίνεται σε (Deutch & Roberts, 2004· Deutch & Roth, 2004· Webster, 2001), ενώ στα συγγράμματα (Cooper, Bloom, & Roth, 2015· Feldman, Quenzer, & Meyer, 1996· Meyer & Quenzer, 2005) αναφέρονται οι δράσεις των διαβιβαστών και των υποδοχέων τους στις εγκεφαλικές

λειτουργίες και τη συμπεριφορά, καθώς και οι σχέσεις τους με διαταραχές του νευρικού συστήματος και η αντιμετώπισή τους. Οι κυτταρικές δράσεις των διαβιβαστών και των υποδοχέων τους παρουσιάζονται αναλυτικά σε (Hammond, 2001a· Waxham, 2004).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ

Γρηγόρης, 10 ετών

Ο Γρηγόρης φοιτά σε τάξη γενικής εκπαίδευσης σε δημόσιο δημοτικό σχολείο. Σύμφωνα με τους γονείς του, η σωματική και ψυχολογική του ανάπτυξη ήταν «κανονική» μέχρι την ηλικία των 3 ετών. Οι δάσκαλοι του νηπιαγωγείου και του παιδικού σταθμού, ανέφεραν ότι ο Γρηγόρης παρουσιάζει μικρή διάρκεια προσοχής, και δυσκολία να παραμείνει καθισμένος κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων ομάδας και διέκοπτε συχνά τις συνομιλίες. Αυτές οι συμπεριφορές επεκτάθηκαν σιγά-σιγά και στο σπίτι. Προς το παρόν, ο Γρηγόρης, έχει επίπεδο ανάλογο με τους συμμαθητές του σε όλους τους ακαδημαϊκούς τομείς. Δυστυχώς, συνεχίζει να παρουσιάζει απροσεξία και παρορμητικότητα και είναι εξαιρετικά ανήσυχος. Αυτές οι συμπεριφορές εμφανίζονται συχνότερα όταν η εργασία η οποία του ανατίθεται απαιτεί ιδιαίτερη προσπάθεια. Στα μαθήματα δεν έχει τη δυνατότητα για να κινηθεί, σηκώνεται από το θρανίο του συχνά με αποτέλεσμα να δέχεται την επίπληξη του δασκάλου. Τις περισσότερες φορές έρχεται αδιάβαστος στο σχολείο με τη δικαιολογία ότι ξέχασε την άσκηση στο σπίτι. Ο δάσκαλός του ανησυχεί ότι ο Γρηγόρης μπορεί να αρχίσει να παρουσιάζει ακαδημαϊκά προβλήματα εάν η προσοχή και ο έλεγχός του συμπεριφοράς δε βελτιωθούν.

Μαρία, 13 ετών

Η Μαρία φοιτά σε τάξη γενικής εκπαίδευσης. Μια ψυχοπαιδαγωγική αξιολόγηση που διεξήχθη όταν ήταν 8 χρονών έδειξε μια «ειδική μαθησιακή δυσκολία» στα μαθηματικά για την οποία λαμβάνει υποστήριξη τρεις φορές την εβδομάδα από το δάσκαλο του Τμήματος Ένταξης. Εκτός από τα προβλήματα με τις μαθηματικές δεξιότητες, η Μαρία έχει παρουσιάσει σημαντικές δυσκολίες προσοχής από την ηλικία των 5 ετών περίπου. Συγκεκριμένα, φαίνεται να αφαιρείται υπερβολικά και να «μην μπορεί να ολοκληρώσει τις εργασίες που της ανατίθενται, είτε στο σπίτι είτε στο σχολείο. Οι γονείς και οι εκπαιδευτικοί της αναφέρουν ότι "ξεχνά" τις οδηγίες που της δίνονται. Η Μαρία δεν είναι παρορμητική ή υπερκινητική. Στην πραγματικότητα, αργεί να ανταποκριθεί.

1.1. Ιστορική αναδρομή

Ο όρος ΔΕΠ-Υ καθιερώθηκε με την έκδοση (Τέταρτη Έκδοση) του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών, (DSM-IV-TR) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (1994). Ο εντοπισμός όμως των βασικών χαρακτηριστικών και η συστηματική μελέτη της ΔΕΠ-Υ χρονολογούνται από τις αρχές του περασμένου αιώνα. Ο Γαληνός πρότεινε όπιο για τα αεικίνητα υπερενεργητικά παιδιά (Goodman & Gilman, 1975), ενώ ο Σαίξπηρ, σε έναν από τους χαρακτήρες του έργου του Βασιλιάς Ερρίκος ο Όγδοος, κάνει αναφορά σε μια αρρώστια της προσοχής (Barkley, 1996). Ο Σκωτσέζος ιατρός, Alexander Crichton το 1798, έδωσε μια πρώτη περιγραφή της ΔΕΠ-Υ (Palmer & Finger, 2001), παρουσιάζοντας μια σειρά από συμπτώματα που ομοιάζουν με ορισμένα από τα σημερινά κριτήρια του DSM-IV (Lange et al., 2010).

Το 1902, δίνεται η πρώτη επιστημονική προσέγγιση της διαταραχής από τον Βρετανό παιδίατρο George Still, ο οποίος περιέγραψε 43 παιδιά με υπερκινητικότητα, προκλητικότητα, δυσκολίες στη συγκέντρωση της προσοχής, παρορμητικότητα, δυσκολίες στη συγκέντρωση της προσοχής, και αδυναμία στην αναστολή των αυθόρμητων αντιδράσεων (Barkley, 2006a. Palmer & Finger, 2001). Κατά τον Still, η δυσκολία υπήρχε λόγω του ελλείμματος στον «ηθικό έλεγχο της συμπεριφοράς». Ήταν η πρώτη σύνδεση ανάμεσα σε κάποιο είδος εγκεφαλικής βλάβης και αποκλίνουσας συμπεριφοράς, παρόλο που δεν συνάδει με τις σύγχρονες απόψεις για τη ΔΕΠ-Υ.

Ο Laufer και οι συνεργάτες του, το 1957, υποστήριξαν την άποψη ότι «στα παιδιά που πάσχουν από υπερκινητικότητα, εντοπίζεται βλάβη στο κεντρικό νευρικό σύστημα και όχι κάποια ανατομική βλάβη, εισάγοντας έτσι τον όρο «υπερκινητική διαταραχή της παρόρμησης». Ο όρος «εγκεφαλική βλάβη» αντικαταστάθηκε από τον όρο «ελάχιστη εγκεφαλική δυσλειτουργία» (Kessler, 1980). Επειδή όμως, ο όρος «ελάχιστη εγκεφαλική δυσλειτουργία», χαρακτηρίστηκε ως πολύ γενικός, ο οποίος μπορεί να χαρακτηρίζει μια ετερογενή ομάδα περιστατικών, αντικαταστάθηκε με τον όρο «Υπερκινητική Αντίδραση στην Παιδική Ηλικία», ο οποίος παρουσιάστηκε στο DSM-II (American Psychiatric Association, 1968).

Στην Τρίτη όμως έκδοση του DSM (DSM-III American Psychiatric Association, 1980), η θεωρητική προσέγγιση της διαταραχής αλλάζει. Η «Υπερκινητική Αντίδραση στην Παιδική Ηλικία», μετονομάζεται σε Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής (με ή χωρίς υπερκινητικότητα), κύριο χαρακτηριστικό της οποίας είναι η ελλειμματική προσοχή και όχι η υπερκινητικότητα.

Με την έκδοση του DSM-IV (APA 1994), η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητα (ΔΕΠ-Υ), εντάχθηκε στην κατηγορία των «Διαταραχών ελλειμματικής Προσοχής και Διασπαστικής συμπεριφοράς»

Το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, Πέμπτη Έκδοση (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, συντμ. DSM-V) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA) εκδόθηκε στις 18 Μαΐου 2013 αντικαθιστώντας το DSM-IV και την αναθεωρημένη έκδοση DSM-IV -TR.. Πλέον, η ΔΕΠ-Υ ανήκει στις νευροαναπτυξιακές διαταραχές, και συνεχίζει να έχει την ίδια ονομασία χωρίς σημαντικές αλλαγές στα διαγνωστικά κριτήρια.

1.2. Ορισμός της ΔΕΠ-Υ

Η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής- Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) είναι μια χρόνια νευροαναπτυξιακή διαταραχή (Faraone et al., 2015). Τα ποσοστά εμφάνισης της διαταραχής κυμαίνονται γύρω στο 5% στα παιδιά και μεταξύ 2,5 και 4,9% στους ενήλικες (Polanczyk and Rohde, 2007, Simon et al., 2009). Τα κύρια χαρακτηριστικά των παιδιών με ΔΕΠ-Υ είναι η εκδήλωση συμπτωμάτων απροσεξίας και/ή παρορμητικότητας-υπερκινητικότητα, σε βαθμό δυσανάλογο για την ηλικία τους, με συνέπεια την εμφάνιση περιορισμένης ικανότητας συγκέντρωσης και παρατεταμένης διατήρησης της προσοχής, καθώς και αδυναμία αναστολής των παρορμήσεων και ρύθμισης της συμπεριφοράς με βάση συγκεκριμένους κανόνες.

Η κινητικότητα και η ανυπομονησία αποτελούν υγιή χαρακτηριστικά που προωθούν την ανάπτυξη των παιδιών, ωθώντας τα να γνωρίσουν το περιβάλλον και να αλληλεπιδράσουν με αυτό. Ωστόσο, όταν τα χαρακτηριστικά αυτά παρουσιάζονται αυξημένα σε ένταση και συχνότητα, τα παιδιά δυσκολεύονται να διατηρήσουν την προσοχή τους σε μία δραστηριότητα και να συμπεριφερθούν κατάλληλα, προκειμένου να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος. Καθώς οι απαιτήσεις του περιβάλλοντος σταδιακά αυξάνονται, η λειτουργικότητα των παιδιών επιβαρύνεται, με αρνητική επίδραση στα ίδια και στο κοινωνικό τους περιβάλλον.

Το *Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, Πέμπτη Έκδοση* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*, συντμ. *DSM-5*) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (APA) εκδόθηκε στις 18 Μαΐου 2013 αντικαθιστώντας το DSM-IV-TR, το οποίο είχε εκδοθεί το 2000. Η νέα έκδοση ξεκίνησε με ένα συνέδριο το 1999, και προχώρησε με τον σχηματισμό μια Ομάδας Εργασίας το 2007, η οποία ανέπτυξε και δοκίμασε πρακτικά μια ποικιλία νέων ταξινομήσεων. Στις περισσότερες εκφάνσεις του, το DSM-5 δεν έχει αλλάξει σημαντικά από το DSM-IV-TR.

Για να τεθεί η διάγνωση, επισημαίνεται ότι οι εκδηλώσεις θα πρέπει να εμφανίζονται σε τουλάχιστον δύο πλαίσια (π.χ. σχολείο, σπίτι, εργασία). Οι πληροφορίες για την επιβεβαίωση της εκδήλωσης των συμπτωμάτων σε διαφορετικά πλαίσια θα πρέπει να συλλέγονται από άτομα που γνωρίζουν καλά το παιδί ή τον έφηβο και τον έχουν δει στα πλαίσια αυτά.

Στην τελευταία έκδοση του DSM, καταργούνται οι τρεις τύποι ΔΕΠ-Υ και στη θέση τους εμφανίζονται τρεις διαφορετικές παρουσίες (presentations). Η έννοια της παρουσίας έχει αναπτυξιακό χαρακτήρα, καθώς η διάγνωση πλέον γίνεται με βάση την εικόνα που παρουσιάζει το άτομο τη στιγμή της αξιολόγησης και η οποία μπορεί να διαφοροποιείται στη πορεία της ανάπτυξης, παρόλο που η αιτιολογική βάση της διαταραχής είναι ίδια σε κάθε περίπτωση. Αλλάζει το κριτήριο πρώτης εμφάνισης των συμπτωμάτων από τα 7 στα 12 έτη και μειώνεται ο αριθμός των συμπτωμάτων που απαιτούνται για τη διάγνωση στους εφήβους μεγαλύτερης ηλικίας και στους ενήλικες από έξι σε πέντε. Επίσης προστίθενται τρεις δείκτες σοβαρότητας της διαταραχής και αναγνωρίζεται η συννοσηρότητα με τη Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος.

Όπως αναφέρει το DSM- 5, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της ΔΕΠ-Υ, θα πρέπει να ισχύουν τα παρακάτω :

Α. Επιμονή διαταραχής της προσοχής ή/και υπερκινητικότητα- παρορμητικότητα που επηρεάζει τη λειτουργία ή την ανάπτυξη, όπως χαρακτηρίζεται από το (1) ή /και το (2) .

1. Απροσεξία : έξι (ή περισσότερα) από τα ακόλουθα έχουν επίμονα παρατηρηθεί σε βαθμό δυσπροσαρμοστικό και ασυνεπή σε σχέση με το αναπτυξιακό επίπεδο και επηρεάζουν άμεσα αρνητικά τις κοινωνικές ή/και τις ακαδημαϊκές/ επαγγελματικές δραστηριότητες:

Σημείωση: Τα συμπτώματα δεν είναι αποκλειστικά εκδήλωση μιας εναντιωτικής συμπεριφοράς, περιφρόνησης, εχθρότητας, ή αδυναμίας να κατανοήσει τις εργασίες ή τις οδηγίες. Για εφήβους μεγαλύτερης ηλικίας και ενήλικες (ηλικίας 17 ετών και άνω), απαιτούνται τουλάχιστον πέντε συμπτώματα :

(α) συχνά αποτυγχάνει να επικεντρώσει την προσοχή του σε λεπτομέρειες ή κάνει λάθη απροσεξίας στις σχολικές εργασίες, τη δουλειά ή άλλες δραστηριότητες (π.χ. , παραβλέπει ή του διαφεύγουν λεπτομέρειες, η εργασία είναι ατελής).

(β) συχνά δυσκολεύεται να διατηρήσει την προσοχή του σε δουλειές ή δραστηριότητες παιχνιδιού (π.χ., έχει δυσκολία να παραμείνει συγκεντρωμένος κατά τη διάρκεια ομιλιών, συζητήσεων, ή μακράς ανάγνωσης).

(γ) συχνά φαίνεται να μην ακούει όταν του απευθύνεται ο λόγος (π.χ., το μυαλό φαίνεται να βρίσκεται άλλο, ακόμη και κατά την απουσία οποιασδήποτε εμφανούς διάσπασης προσοχής).

(δ) συχνά δεν ακολουθεί μέχρι τέλους οδηγίες και αποτυγχάνει να ολοκληρώσει σχολικές εργασίες, δουλειές που του ανατίθενται ή καθήκοντα στον χώρο εργασίας (χωρίς να οφείλεται σε εναντιωματική συμπεριφορά ή αδυναμία κατανόησης των οδηγιών).

(ε) συχνά δυσκολεύεται να οργανώσει δουλειές και δραστηριότητες (π.χ., δυσκολία στη διαχείριση διαδοχικών εργασιών, δυσκολία στη διατήρηση των υλικών και των υπάρχοντων του σε τάξη, ακατάστατη, αποδιοργανωμένη εργασία, κακή διαχείριση χρόνου, αδυναμία τήρησης προθεσμιών).

(στ) συχνά αποφεύγει ή αποστρέφεται ή είναι απρόθυμος να εμπλακεί σε δουλειές που απαιτούν αδιάπτωτη πνευματική προσπάθεια (όπως σχολική εργασία ή προπαρασκευή των μαθημάτων στο σπίτι).

(ζ) Συχνά χάνει αντικείμενα απαραίτητα για δουλειές ή εργασίες (π.χ., σχολικές εργασίες που έχουν δοθεί για το σπίτι, μολύβια, βιβλία, εργαλεία, πορτοφόλια, κλειδιά, γραφική εργασία, γυαλιά, κινητά τηλέφωνα).

(η) Συχνά η προσοχή διασπάται εύκολα από εξωτερικά ερεθίσματα (για τους μεγαλύτερους εφήβους και τους ενήλικες, μπορεί να περιλαμβάνουν άσχετες σκέψεις).

(θ) Συχνά ξεχνά καθημερινές δραστηριότητες (π.χ., να κάνει τις μικροδουλειές, τα θελήματα). Για μεγαλύτερους εφήβους και ενήλικες να καλεί στο τηλέφωνο αυτούς που τον αναζητούν, να πληρώνει λογαριασμούς, να τηρεί τα ραντεβού του

2. Υπερκινητικότητα και παρορμητικότητα: Έξι (ή περισσότερα) από τα ακόλουθα συμπτώματα υπερκινητικότητας- παρορμητικότητας έχουν επίμονα παρατηρηθεί σε βαθμό δυσπροσαρμοστικό και ασυνεπή σε σχέση με το αναπτυξιακό επίπεδο και επηρεάζουν άμεσα αρνητικά τις κοινωνικές ή/και τις ακαδημαϊκές/ επαγγελματικές δραστηριότητες:

Σημείωση : Τα συμπτώματα δεν είναι αποκλειστικά εκδήλωση μιας εναντιωτικής συμπεριφοράς, περιφρόνησης, εχθρότητας, ή αδυναμίας να κατανοήσει τις εργασίες ή τις οδηγίες. Για εφήβους μεγαλύτερης ηλικίας και ενήλικες (ηλικίας 17 ετών και άνω), απαιτούνται τουλάχιστον πέντε συμπτώματα.

(α) Συχνά κινεί τα χέρια ή τα πόδια ή στριφογυρίζει στη θέση του

(β) Συχνά αφήνει τη θέση του στην τάξη ή σε άλλες περιστάσεις, στις οποίες αναμένεται ότι θα παραμείνει καθισμένος (π.χ., αφήνει τη θέση του/της στην τάξη, στο γραφείο ή σε άλλο χώρο εργασίας, ή σε άλλες περιστάσεις που απαιτούν παραμονή στη θέση).

(γ) Συχνά τρέχει εδώ κι εκεί και σκαρφαλώνει με τρόπο υπερβολικό σε περιστάσεις οι οποίες δεν προσφέρονται για ανάλογες δραστηριότητες (στους εφήβους και τους ενήλικες μπορεί να περιορίζεται σε υποκειμενικά αισθήματα κινητικής ανησυχίας).

(δ) Συχνά δυσκολεύεται να παίζει ή να συμμετέχει σε δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου ήρεμα.

(ε) Συχνά είναι διαρκώς σε κίνηση και ενεργεί σαν να «κινείται με μηχανή» (π.χ., δεν μπορεί να είναι ακίνητος ή νιώθει δυσάρεστα όταν είναι ακίνητος για μεγάλο χρονικό διάστημα, όπως σε εστιατόρια και συναντήσεις. Μπορεί να θεωρείται από τους άλλους ως ανήσυχος ή ότι έχει δυσκολία να συγχρωτισθεί μαζί τους).

(στ) Συχνά ομιλεί υπερβολικά.

(ζ) Συχνά απαντά απερίσκεπτα πριν ολοκληρωθεί η ερώτηση (π.χ., συμπληρώνει τις προτάσεις των ανθρώπων. Δεν μπορεί να περιμένει τη σειρά του για να συζητήσει).

(η) Συχνά δυσκολεύεται να περιμένει τη σειρά του (της) (π.χ., ενώ περιμένει στη σειρά).

(θ) Συχνά διακόπτει ή ενοχλεί με την παρουσία του/της τους άλλους (π.χ. παρεμβαίνει σε συζητήσεις, παιχνίδια ή δραστηριότητες. Μπορεί να αρχίσει να χρησιμοποιεί τα πράγματα των άλλων ανθρώπων χωρίς να ζητά ή να παίρνει άδεια. Για τους εφήβους και τους ενήλικες, μπορεί να επέμβει κάπου ή να αναλάβει αυτό που κάνουν οι άλλοι).

B. Μερικά συμπτώματα απροσεξίας ή υπερκινητικότητας- παρορμητικότητας υπήρχαν πριν από την ηλικία των 12 ετών.

Γ. Μερικά συμπτώματα απροσεξίας ή υπερκινητικότητας- παρορμητικότητας υπάρχουν σε δύο ή περισσότερα πλαίσια (π.χ., στο σπίτι, στο σχολείο, ή στη δουλειά, με φίλους ή συγγενείς, σε άλλες δραστηριότητες).

Δ. Υπάρχει σαφής απόδειξη κλινικά σημαντικής έκπτωσης στην κοινωνική, σχολική ή επαγγελματική λειτουργικότητα.

Ε. Τα συμπτώματα δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στη διάρκεια της πορείας της Σχιζοφρένειας ή άλλης Ψυχωτικής Διαταραχής και δεν εξηγούνται καλύτερα με άλλη Ψυχική Διαταραχή (π.χ., Διαταραχή Διάθεσης, Αγχώδη Δυσφορία, Αποσυνδεδετική Διαταραχή, Διαταραχή Προσωπικότητας, Τοξίκωση από Ουσίες ή Στέρηση Ουσιών).

Προσδιορίστε αν :

314.01.01 (F90.2) : Συνδυασμένος τύπος: Όταν πληρούνται αμφότερα τα κριτήρια A1 (απροσεξία) και A2 (υπερκινητικότητα- παρορμητικότητα) τους τελευταίους 6 μήνες.

314.00 (F90.0) Με προεξάρχοντα τον απρόσεκτο τύπο : Όταν πληρούνται το κριτήριο A1 (απροσεξία) αλλά δεν πληρούνται το κριτήριο A2 (υπερκινητικότητα- παρορμητικότητα) τους τελευταίους 6 μήνες.

314.01 (F90.1) Με προεξάρχοντα τον υπερκινητικό/παρορμητικό τύπο : Όταν πληρούται το κριτήριο A2 (υπερκινητικότητα- παρορμητικότητα) αλλά δεν πληρούται το κριτήριο A1 (απροσεξία) τους τελευταίους 6 μήνες.

Προσδιορίστε αν :

Σε μερική ύφεση : Όταν προηγουμένως πληρούνταν τα κριτήρια, τους τελευταίους 6 μήνες δεν πληρούνται τα κριτήρια, και τα συμπτώματα εξακολουθούν να οδηγούν σε έκπτωση της κοινωνικής, ακαδημαϊκής ή επαγγελματικής λειτουργικότητας.

Προσδιορίστε τρέχουσα βαρύτητα :

Ήπια : Λίγα, ενδεχομένως, συμπτώματα πέραν αυτών που απαιτούνται για να τεθεί η διάγνωση, τα οποία προκαλούν μικρή έκπτωση της κοινωνικής και επαγγελματικής λειτουργικότητας.

Μέτρια : Υπάρχουν συμπτώματα ή λειτουργική έκπτωση μεταξύ «ήπιας» και «βαριάς».

Βαριά : Υπάρχουν πολλά συμπτώματα πέραν εκείνων που απαιτούνται για να τεθεί η διάγνωση, ή αρκετά συμπτώματα που είναι ιδιαίτερα βαριά, ή τα συμπτώματα οδηγούν σε σημαντική έκπτωση της κοινωνικής ή επαγγελματικής λειτουργικότητας.

Πηγή : American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th Ed.).

1.3. Νευροψυχολογικά ελλείμματα

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, μπορούμε να συμπεράνουμε, ότι η ΔΕΠ-Υ δεν είναι αποτέλεσμα δράσης ενός μεμονωμένου παράγοντα. Η πλήρης κατανόηση της αιτιολογίας της διαταραχής αποτελεί, επομένως, δύσκολο εγχείρημα και απαιτεί να δώσουμε έμφαση στους ενδιάμεσους παράγοντες, αυτούς δηλαδή που βρίσκονται ανάμεσα στους γενετικούς και στους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες είναι λιγότερο πολύπλοκοι να αναλυθούν καθώς, επικεντρώνονται σε ένα από τα πολλά πιθανά παθοφυσιολογικά ελλείμματα που συνδυάζονται για να οδηγήσουν στην εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ (Nikolas, M. A. 2015).

Οι συνήθεις ενδογενείς παράγοντες, που έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια, είναι οι νευροψυχολογικοί. Η νευροψυχολογία είναι κλάδος της ψυχολογίας και της νευρολογίας που στοχεύει στην κατανόηση της δομής και της λειτουργίας του εγκεφάλου που σχετίζονται με τους μηχανισμούς της ανθρώπινης σκέψης και συμπεριφοράς. Οι νευροψυχολογικοί παράγοντες που φαίνεται να συνδέονται με την εκδήλωση της διαταραχής της ΔΕΠ-Υ, είναι τέσσερις α) ο ανασταλτικός έλεγχος, β) η μνήμη εργασίας, γ) η αυτορρύθμιση συναισθήματος- διέγερσης και η αποστροφή αναμονής και δ) η αντίληψη του χρόνου (Ε.Κάκουρος, 2001).

Ανασταλτικός έλεγχος

Στη περίπτωση της ΔΕΠ-Υ η κεντρική δυσλειτουργία σύμφωνα με τον Barkley (1997), αφορά στην καταστολή γνωστικών στοιχείων ή διαδικασιών που έχουν ενεργοποιηθεί πρωτίτερα και στην αντίσταση ενάντια στην παρεμβολή αισθητικών ερεθισμάτων,

συναισθημάτων, ανεπιθύμητων μνημών ή άλλων διαδικασιών στο πεδίο εστίασης της προσοχής (γνωστική αναστολή), αλλά και τον έλεγχο της άσκοπης συμπεριφοράς, όπως η καθυστέρηση της ικανοποίησης και η κατανίκηση εσωτερικών τάσεων, παρορμήσεων ή ενστικτωδών συμπεριφορών (συμπεριφορική αναστολή). Ο ανασταλτικός έλεγχος είναι απαραίτητη διαδικασία για τη σωστή εκτέλεση μιας δραστηριότητας. Ο προφανής σκοπός του ανασταλτικού ελέγχου είναι η καταστολή όλων των πιθανών, μη συσχετιζόμενων, εσωτερικών ή εξωτερικών ερεθισμάτων, που μπορεί να αναμιχθούν και να παρεμποδίσουν οποιαδήποτε πτυχή της συμπεριφοράς, του λόγου ή της γνωστικής λειτουργίας που προετοιμάζεται να εκτελεστεί μια δεδομένη στιγμή.

Δεδομένα από το χώρο της γνωστικής νευροεπιστήμης συγκλίνουν τα τελευταία χρόνια στο ότι διάφορες υποπεριοχές του προμετωπιαίου φλοιού συνεισφέρουν με ποικίλους τρόπους στον ανασταλτικό έλεγχο, ο οποίος αποτελεί απαραίτητη διαδικασία ενσωμάτωσης πληροφοριών για τη σωστή εκτέλεση μιας δραστηριότητας (Fuster, 2001). Υπάρχουν πολλές μελέτες που αποδεικνύουν τον ελλειμματικό ανασταλτικό έλεγχο των παιδιών με ΔΕΠ-Υ (για ανασκόπηση ερευνών βλ. Willcut et al., 2005). Τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ γνωρίζουν ότι κάποιες μορφές συμπεριφοράς τους μπορεί να μην είναι επιτρεπτές ή κατάλληλες σε συγκεκριμένες περιστάσεις, αλλά συχνά δεν μπορούν να αποτρέψουν την εκδήλωσή τους (Κάκουρος, 2001).

Μνήμη εργασίας

Η μνήμη εργασίας, είναι η ικανότητα μας να συγκρατούμε στο νου μας πληροφορεί για σύντομο χρονικό διάστημα, και να τις επεξεργαζόμαστε νοερά. Η εργαζόμενη μνήμη θεωρείται ένα νοητικό εργαστήριο, στο οποίο αποθηκεύουμε σημαντικές πληροφορίες την ώρα που επιδιόμαστε σε νοητικές διεργασίες. Ένα καλό παράδειγμα για το πότε χρησιμοποιούμε την εργαζόμενη μνήμη είναι οι νοερές αριθμητικές πράξεις. Τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ έχουν διαταραγμένη μνήμη εργασίας με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η σχολική, κοινωνική και επικοινωνιακή επίδοσή τους (Van Dongen-Boomsma, 2014). Έχουν μεγάλη δυσκολία να ανακαλέσουν πληροφορίες, οι οποίες είναι αποθηκευμένες στη μνήμη εργασίας. Επίσης, η προσοχή τους αποσπάται ευκολότερα από διάφορα ερεθίσματα όταν εκτελούν δύσκολες εργασίες, συγκριτικά με παιδιά χωρίς ΔΕΠ-Υ (Martinussen et al., 2005).

Αυτορρύθμιση συναισθήματος- διέγερσης και αποστροφή αναμονής

Η ικανότητα της αυτορρύθμισης περιλαμβάνει όλες εκείνες τις εγκεφαλικές διαδικασίες που επιτρέπουν στο άτομο να σχεδιάζει, να εστιάζει την προσοχή, να θυμάται οδηγίες και να επιτυγχάνει στόχους, καθώς και να αξιολογεί κατά πόσο τα αποτελέσματα των πράξεων του είναι επιθυμητά, και κατά περίπτωση, να αναθεωρεί τις ενέργειες του (Sjowall, D., 2014). Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί αυτή τη διαδικασία για να φιλτράρει τα ερεθίσματα που αποσπών την προσοχή από τον στόχο, να αξιολογεί στόχους θέτοντας προτεραιότητες και να ελέγχει τις παρορμήσεις. Η απορρυθμιστική διαδικασία στηρίζεται σε τρεις εγκεφαλικές διεργασίες, την εργαζόμενη μνήμη (working memory), την νοητική ελαστικότητα (mental flexibility), που αφορά στη διατήρηση ή αλλαγή της εστιαζόμενης προσοχής, και στον έλεγχο των παρορμήσεων (self-control). Πολλοί μελετητές τα τελευταία χρόνια υποστηρίζουν ότι τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ έχουν δυσκολίες που σχετίζονται με την ικανότητα

να ρυθμίζουν τη διάθεση και τα συναισθήματα τους, να συνεχίζουν την προσπάθεια τους όταν πρέπει να ολοκληρώσουν μια δύσκολη εργασία και να διατηρούν τη διέγερση και επαγρύπνησή τους σε φυσιολογικό επίπεδο (Sergeant, 2005). Εμφανίζουν αποστροφή της αναμονής και φαίνονται σαν να ‘βαριούνται’ και αξιολογούν τις δραστηριότητες που τους ανατίθενται ως πληκτικές και αδιάφορες. Ως εκ τούτου, δεν αναπτύσσουν κίνητρα.

Αντίληψη του χρόνου

Η αντίληψη του χρόνου αναφέρεται στην υποκειμενική εμπειρία του χρόνου, αντίληψη της διάρκειας γεγονότων ή σύγκριση της χρονικής απόστασης δύο σημείων (Toplak et al., 2003). Η αντίληψη του χρόνου είναι μια προσαρμοστική ικανότητα που βοηθά το άτομο να προβλέπει διάφορες καταστάσεις και να ανταποκρίνεται αποτελεσματικά σε αυτές. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ έχουν μειωμένη ικανότητα στην αντίληψη του χρόνου συγκριτικά με τυπικώς αναπτυσσόμενα παιδιά (Smith et al., 2002; Κάκουρος, 2001).

1.4. Αναπτυξιακή πορεία της ΔΕΠ-Υ

Η συμπτωματολογία της ΔΕΠ-Υ ποικίλει ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο του ατόμου. Στο πέρασμα του χρόνου μπορεί να υπάρχουν σημαντικές διακυμάνσεις ως προς την ένταση με την οποία εκδηλώνονται τα συμπτώματα της διαταραχής, με αποτέλεσμα ορισμένα άτομα να πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΔΕΠ-Υ σε μία περίοδο της ζωής τους και όχι σε μία άλλη (American Psychiatric Association, 2013.). Το επίπεδο σοβαρότητας και η παρουσία της ΔΕΠ-Υ μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, με τους ενήλικες να παρουσιάζουν λιγότερο εμφανή συμπτώματα υπερδραστηριότητας και παρορμητικότητας (Buitelaar et al., 2011, Haavik et al., 2010).

Στην προσχολική ηλικία (3–5 ετών) τα παιδιά με ΔΕΠΥ δεν μπορούν να παίξουν ήσυχα, είναι παρορμητικά, ανυπάκουα και ιδιαίτερα τολμηρά. Εμφανίζουν δυσκολίες σε δραστηριότητες που απαιτούν προσοχή και στη συνεργασία με άλλα παιδιά. Επιπλέον, ενδέχεται να παρουσιάζουν αδυναμία συντονισμού των κινήσεων τους και αδεξιότητα και παρουσιάζουν συχνότερα αρνητικές μορφές κοινωνικής συμπεριφοράς. Στην προσχολική ηλικία είναι προβληματική η εφαρμογή των κριτηρίων της ΔΕΠ-Υ διότι είναι δύσκολο να χαρακτηριστεί η συμπεριφορά ενός παιδιού ως υπερκινητική/απρόσεκτη– παρορμητική, επειδή στην ηλικία αυτή είναι φυσιολογικό τα παιδιά να είναι περισσότερο κινητικά, παρορμητικά και απρόσεκτα, για αυτόν το λόγο, τα συμπτώματα θα πρέπει να εκδηλώνονται σε μεγαλύτερη έκταση, απ’ αυτήν που θα απαιτούνταν για τη διάγνωση της διαταραχής στις μεγαλύτερες ηλικίες (Galéra et al., 2011, Lahey, et al., 2005).

Στη σχολική ηλικία συνεχίζονται οι συγκρούσεις με τους συνομηλίκους ενώ εμφανίζονται περιορισμένες οργανωτικές δεξιότητες και μειωμένη σχολική επίδοση, ακόμη και στα παιδιά με φυσιολογική νοημοσύνη. Οι ακαδημαϊκές επιδόσεις των παιδιών με ΔΕΠ-Υ είναι κατά 30% χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές των συνομήλικων τους Δυσκολεύονται να παραμείνουν καθισμένα για πολλή ώρα και να παρακολουθούν με ησυχία το μάθημα. Ενώ, δυσκολεύονται να υπομείνουν την καθυστέρηση στην εκπλήρωση των επιθυμιών τους.

Επιπλέον, τα παιδιά αυτής της ηλικίας συχνά έχουν συνοδά προβλήματα, όπως εναντιωματική συμπεριφορά και Ειδικές Μαθησιακές Διαταραχές

Στην εφηβεία, περίπου το 85% των παιδιών με ΔΕΠ-Υ συνεχίζουν να έχουν συμπτώματα. Συχνά εμφανίζονται μεγάλες και σημαντικές διακυμάνσεις στη συμπεριφορά με αρκετά συχνή την εμφάνιση αρνητικών συναισθημάτων (π.χ. άγχους, θυμού, θλίψης). Οι τυπικά αναπτυσσόμενοι έφηβοι αναζητούν την προσωπική τους ταυτότητα, αμφισβητούν τα πρότυπα κύρους και εξουσίας, έχουν διακυμάνσεις στη διάθεσή τους και συχνά αρέσκονται να εμπλέκονται σε καταστάσεις οι οποίες εμπεριέχουν ρίσκο. Τα χαρακτηριστικά αυτά αλληλεπιδρούν με τον περιορισμένο αυτοέλεγχο, την παρορμητική συμπεριφορά, τη χαμηλή αυτοεκτίμηση, την αυξημένη ανάγκη αποδοχής, τις χαμηλές μαθησιακές επιδόσεις και τη περιορισμένη επικοινωνία με τους γονείς, με αποτέλεσμα συχνά να οδηγούνται προς τη χρήση ουσιών, την εγκατάλειψη του σχολείου και την εκδήλωση παραβατικής και αντικοινωνικής συμπεριφοράς.

Οι ενήλικοι με ΔΕΠ-Υ βιώνουν την υπερκινητικότητα ως ένα εσωτερικό συναίσθημα ανησυχίας, αδυναμίας να ηρεμήσουν, ενώ η απροσεξία και η παρορμητικότητα τους ακολουθούν σε μεγάλο βαθμό σε όλη τους τη ζωή. Παράλληλα, η κλινική εικόνα περιπλέκεται λόγω της συχνής συνύπαρξης με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Υπάρχει γενικά η τάση να υποχωρεί σε σημαντικό βαθμό η υπερκινητικότητα με τη μορφή που απαντάται στα παιδιά και στους ενήλικους να βιώνεται ως υποκειμενική κινητική ανησυχία. Η απροσεξία και η παρορμητικότητα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό. Στους ενήλικες τα πυρηνικά συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ, απροσεξία, υπερκινητικότητα και παρορμητικότητα συνεχίζουν να υπάρχουν, αλλά εκφράζονται διαφορετικά. Σύμφωνα με τον Hallowell, 2003, όπως αναφέρεται στο Κάκουρος (2004), οι μορφές συμπεριφοράς οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της ΔΕΠ-Υ στην ενήλικη ζωή είναι οι εξής :

1. Αίσθηση αναποτελεσματικότητας.
2. Δυσκολία στην οργάνωση.
3. Χρόνια αναβλητικότητα ή πρόβλημα στο ξεκίνημα κάποιου εγχειρήματος.
4. Αναζήτηση έντονης διέγερσης και ερεθισμάτων.
5. Ταυτόχρονη ενασχόληση με πολλά πράγματα μαζί.
6. Δυσκολία στην υλοποίηση και ολοκλήρωση εγχειρημάτων.
7. Φλυαρία, χωρίς υπολογισμό της καταλληλότητας των λεγομένων για το δεδομένο χρόνο και τις περιστάσεις.
8. Χαμηλή ανοχή στη ματαίωση.
9. Συχνές μεταπτώσεις της ψυχικής διάθεσης.
10. Παρορμητικότητα, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί με αλόγιστη σπατάλη χρημάτων, συχνές αλλαγές σχεδίων, συνεχή ενεργοποίηση νέων εγχειρημάτων κτλ. (Hallowell, 2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

2. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ

2.1. Θεωρίες για την ερμηνεία της παθογένεσης της ΔΕΠ-Υ

2.2.1. Θεωρίες των Chelune, Lou και Douglas

Το 1986, η Chelune αναφέρθηκε στην «υπόθεση του πρόσθιου εγκεφάλου». Σύμφωνα με την υπόθεση της, η υπερκινητικότητα και η παρορμητικότητα αποτελούν κατά βάση έκφραση διαταραχής της ικανότητας ελέγχου. Ο Lou και οι συνεργάτες του, το 1984, στη Δανία, έδειξαν ότι τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ παρουσιάζουν ανεπαρκή αιμάτωση στον πρόσθιο εγκέφαλο, ο οποίος αποτελεί έδρα της προσοχής, της επεξεργασίας πολύπλοκων πληροφοριών, της επιλογής ερεθίσματος σε συσχέτιση με το συναίσθημα, του σχεδιασμού ακολουθίας μιας πράξης, του ελέγχου των παρορμήσεων, της εκτίμησης του χρόνου, αλλά και πολύπλοκων σύνθετων σκέψεων που ανατρέχουν στα περιεχόμενα της μνήμης, πριν την εκτέλεση μιας ενέργειας. (C. Neuhaus, 1998).

Η Douglas (1972) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ έχουν ελλείμματα στην παρατεταμένη προσοχή και στις διαδικασίες της αυτορρύθμισης. Οι διαδικασίες αυτές εμπλέκονται στην καταγραφή, στην οργάνωση και την επεξεργασία των πληροφοριών. Στη μελέτη της, η Douglas, συνόψισε τα ελλείμματα των παιδιών με ΔΕΠ-Υ στα παρακάτω:

1. Ελλείμματα κατά την οργάνωση και τη διατήρηση της προσοχής
2. Αδυναμία αναστολής των παρορμητικών αντιδράσεων
3. Αδυναμία στη ρύθμιση του επιπέδου εγρήγορσης ανάλογα με τις απαιτήσεις του περιβάλλοντος
4. Ισχυρή τάση για αναζήτηση άμεσης ενίσχυσης

2.1.2. Μοντέλο δυσλειτουργίας του εγκεφάλου ως αιτία της ΔΕΠ-Υ κατά τους Goldstein & Goldstein (1998)

Οι Goldstein & Goldstein (1998) ανέπτυξαν ένα μοντέλο, με σκοπό να βοηθήσουν στην κατανόηση των σύνθετων και αντιφατικών πληροφοριών σχετικά με την προσοχή, την συγκέντρωσή της και τα άλλα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ. Σε αυτό το μοντέλο, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στο εγκεφαλικό στέλεχος και στην επικοινωνία του με τις άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Ένα φυσιολογικό άτομο πρέπει να είναι σε θέση σε κάποιες καταστάσεις να βρίσκεται σε εγρήγορση και να ενεργεί αυτόματα, χωρίς να σκέφτεται, και σε άλλες καταστάσεις να περιορίζει την παρόρμησή του για δράση. Σε επίπεδο κινητικότητας

αναμένεται από ένα φυσιολογικό παιδί να παραμένει ήσυχο χωρίς να κινείται διαρκώς μέσα στην σχολική τάξη.

Το εγκεφαλικό στέλεχος, ένα σύστημα του εγκεφάλου που ελέγχει τη διαδικασία της προσοχής, συνδέεται και με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, ελέγχοντας την παρορμητική δραστηριότητα ή διευκολύνοντάς την. Οι συνδέσεις του κέντρου του εγκεφαλικού στελέχους με κινητικές περιοχές (βασικά γάγγλια, φλοιός), επιτρέπουν αυτό το είδος της αλλαγής, άλλοτε εμποδίζοντας και άλλοτε απελευθερώνοντας την κινητική δραστηριότητα και ανησυχία. Επιπρόσθετα, η παρουσία ντοπαμινικών, νοραδρεναλινικών και σεροτονινικών νευρικών κυττάρων, ομαδοποιημένων σε πυρήνες εγκεφαλικού στελέχους που επικοινωνούν με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, διευκολύνουν αυτή τη λειτουργία. Το κέντρο προσοχής μπορεί να χρησιμοποιεί νοραδρεναλίνη, σεριτονίνη καθώς και ντοπαμίνη. Βλάβη σε ντοπαμινικούς νευρώνες προκαλεί έλλειμμα προσοχής, και διαταραχές στο ντοπαμινεργικό σύστημα, επιφέρει αλλαγές στην κατάσταση ολόκληρου του εγκεφάλου. Συνδέσεις ανάμεσα στο εγκεφαλικό στέλεχος, μετωπιαίο- βρεγματικό και λιμβικό σύστημα και νευρώνες του δεξιού ημισφαιρίου δίνουν και λαμβάνουν ερέθισμα. Με αυτό τον τρόπο, γίνεται αντιληπτό πως και άλλα χημικά συστήματα, όπως αυτό της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης και άλλες ανατομικές περιοχές, όπως οι μετωπιαίοι λοβοί και το δεξί ημισφαίριο, εμπλέκονται με το κέντρο προσοχής.

Η ΔΕΠ-Υ μπορεί να θεωρηθεί κατ' αυτόν τον τρόπο ως δυσλειτουργία του συστήματος της προσοχής. Μια διαταραχή στο μηχανισμό ρύθμισης του συστήματος της προσοχής δηλαδή, μπορεί να προκαλέσει καταστάσεις όπου το άτομο θα είχε πάντα υψηλό ή χαμηλό βαθμό συγκέντρωσης, υψηλό ή χαμηλό βαθμό ανησυχίας και παρορμητικότητας, υψηλό ή χαμηλό βαθμό κινητικής δραστηριότητας. Η λειτουργικότητα του συστήματος της προσοχής απαιτεί ένα ανέπαφο σύστημα μεταφοράς μηνυμάτων σε άλλα μέρη του εγκεφάλου και μια αποτελεσματική λειτουργία των υποδοχέων για να λαμβάνουν αυτά τα μηνύματα. Αν οι ντοπαμινικές νευρικές απολήξεις που βρίσκονται σε όλο τον εγκέφαλο δε λειτουργούν, το σύστημα θα είναι αναποτελεσματικό. Τραύμα σε ντοπαμινικές νευρικές απολήξεις ποντικών παράγει συμπτώματα διάσπασης προσοχής και υπερκινητικής συμπεριφοράς (Shaywitz, Hunt, Jatlow, Cohen, Young, Pierce, Anderson, & Shaywitz, 1982). Χαμηλή αιματική ροή στα βασικά γάγγλια (Lou, Henriksen, & Bruhn, 1984) ή χαμηλή κατανάλωση γλυκόζης στο μετωπιαίο λοβό (Zametkin, Nordahl, & Gross, 1990) ακόμα και δυσλειτουργία του δεξιού ημισφαιρίου (Voeller, 1986) μπορούν να θεωρηθούν ως δυσλειτουργία αυτού του συστήματος που καταλήγει σε μειωμένη δραστηριότητα στους μετωπιαίους λοβούς. Αυτό το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατανόηση διαφόρων συμπτωμάτων ελλείμματος προσοχής. Στη ΔΕΠ-Υ, ίσως να υπάρχει διαταραχή της σύνθεσης του νευροδιαβιβαστή ή των υποδοχέων σε διάφορα μέρη του εγκεφάλου.

Το μοντέλο συστήματος της προσοχής μας επιτρέπει να καταλάβουμε γιατί η θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών της προσοχής. Οι διάφορες θεραπείες θα πρέπει να στοχεύουν στη βελτίωση της λειτουργικότητας των νευρώνων, αξόνων, νευρικών απολήξεων, νευροδιαβιβαστών ή υποδοχέων.

2.1.3. Θεωρητικό μοντέλο αυτορρύθμισης και η σχέση του με τη ΔΕΠ-Υ (Barkley, 1997)

Η αυτορρύθμιση ή ο αυτοέλεγχος, είναι η ικανότητα που κάθε άτομο κατέχει για τη διαχείριση της ενεργειακής του κατάστασης, δηλαδή, των συναισθημάτων, των συμπεριφορών, της προσοχής, έτσι ώστε να συμβαδίζει με το περιβάλλον. Το μοντέλο της αυτορρύθμισης έχει τρία βασικά σημεία:

1. Συμπεριφορική αναστολή
2. Εκτελεστικές λειτουργίες
3. Σύστημα κινητικού ελέγχου

Οι λειτουργίες αυτές, μέσα από το σύστημα κινητικού ελέγχου, καθοδηγούν άμεσα τη συμπεριφορά. Δυσλειτουργία σε μία από αυτές τις λειτουργίες προκαλεί αποδιοργάνωση και διάσπαση.

2.1.4. Θεωρία της διαταραχής νευροδιαβιβαστών

Την τελευταία δεκαετία, η έρευνα της αιτιολογίας της ΔΕΠ-Υ έχει κάνει μια αλματώδη πρόοδο και με βεβαιότητα πλέον οι ερευνητές την αναγνωρίζουν ως μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Οι ίδιοι συμφωνούν ότι η ΔΕΠΥ δεν είναι αποτέλεσμα δράσης ενός μεμονωμένου παράγοντα, αντίθετα, πρόκειται για διαταραχή πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, με γενετικό υπόβαθρο, δηλαδή προκύπτει από την αλληλεπίδραση της γενετικής προδιάθεσης και μιας σειράς περιβαλλοντικών παραγόντων, με αντίκτυπο στη δομή και λειτουργία πολλών και διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου. Η κληρονομικότητα, η έκθεση σε τοξικούς παράγοντες και ο τραυματισμός του εγκεφάλου φαίνεται να αποτελούν τα σημαντικότερα αίτια, ενώ άλλα όπως η διατροφή ή η κακή γονεϊκή μέριμνα είναι ήσσονος σημασίας ή δεν επηρεάζουν καθόλου την εκδήλωση της διαταραχής. Με βάση τα προαναφερόμενα, είναι κοινά αποδεκτό ότι η ΔΕΠ-Υ χαρακτηρίζεται από ετερογένεια ως προς την αιτιολογία της, καθώς ακόμη και η κάθε ομάδα παραγόντων που οδηγεί στη ΔΕΠ-Υ είναι ετερογενής.

2.2. Γενετικοί Παράγοντες της ΔΕΠ-Υ

Η γενετική βάση της ΔΕΠ-Υ μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των υποδοχέων και των μεταφορέων συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών του νευρικού συστήματος. Η μελέτη του νευρολογικού υποστρώματος της ΔΕΠ-Υ επιτρέπει, αφενός την ανίχνευση του φυσιοπαθολογικού μηχανισμού της διαταραχής, αφετέρου την ανάπτυξη κλινικών μεθόδων διάγνωσης και παρακολούθησης των ασθενών.

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μοριακές μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν ως επί το πλείστον μεθόδους για τον εντοπισμό γονιδίων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της ΔΕΠ-Υ. Λόγω του υψηλού επιπολασμού της ΔΕΠ-Υ στον πληθυσμό, η αναζήτηση γενετικών παραγόντων έχει επικεντρωθεί κυρίως σε κοινές γενετικές παραλλαγές, οι οποίες γενικά έχουν μικρά μεγέθη επιδράσεων (Li et al., 2014, Neale et al., 2012). Μέχρι τον Ιούνιο του 2009, είχαν βρεθεί 6 τουλάχιστον γονίδια που συνδέονται με τη ΔΕΠ-Υ, από τα οποία τα 3 αφορούν τη ντοπαμίνη και τα 2 τη σεροτονίνη.

Το επίπεδο διέγερσης και προσοχής του εγκεφάλου ελέγχεται βασικά από δύο νευροδιαβιβαστές, τη ντοπαμίνη και τη νοραδρεναλίνη. Η ντοπαμίνη συμβάλλει σε μια πιο έντονη, επίμονη προσήλωση σε ένα στόχο ενώ η νοραδρεναλίνη διευκολύνει την επαγρύπνηση για ό,τι συμβαίνει στο περιβάλλον του ατόμου. Οτιδήποτε μπορεί να αυξάνει τα επίπεδα ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, συμβάλλει στην ενίσχυση του χρόνου αδιάσπαστης προσοχής στη περίπτωση της ΔΕΠ-Υ. Ειδικότερα, η ΔΕΠ-Υ όπως προαναφέρθηκε έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των υποδοχέων (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5) και του μεταφορέα (DAT) της ντοπαμίνης (Arnsten, 2009; Βλάχος et al., 2008; Li et al., 2006; Millichap, 2010; Prince, 2008; Nigg, 2006), καθώς και μεταλλάξεις στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των υποδοχέων ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$) και του μεταφορέα (NAT) της νοραδρεναλίνης (Arnsten, 2009; Prince, 2008).

Υπάρχουν συρρέουσες ενδείξεις δυσλειτουργίας της ντοπαμίνης στη ΔΕΠ-Υ (Swanson et al. 2007). Αυτή η υπόθεση βασίζεται κυρίως σε φαρμακολογικές μελέτες. Τα ψυχοδιεγερτικά φάρμακα, ειδικά εκείνα που αναστέλλουν τον μεταφορέα της ντοπαμίνης (όπως η μεθυλφαινιδάτη), και επομένως αυξάνουν τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης στη σύναψη, βελτιώνουν τις κινητικές και γνωστικές διαταραχές της ΔΕΠ-Υ (Russell 2003, Sagvolden and Sergeant 1998) και συμβάλλουν στο περιορισμό των συμπτωμάτων της. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη υπόθεση, το έλλειμμα σε ντοπαμίνη ευθύνεται για την τροποποιημένη ευαισθησία στο σύστημα ανταμοιβής της συμπεριφοράς των παιδιών με ΔΕΠ-Υ. Η ανάγκη για άμεση και συνεχή ενίσχυση της συμπεριφοράς έχει αποδοθεί σε διαταραχή προπαρασκευαστικής κυτταρικής ενεργοποίησης, η οποία φυσιολογικά παρατηρείται κατά την αναμονή επιβράβευσης (Trapp & Wickens, 2008).

Η υπόθεση της δυσλειτουργίας της ντοπαμίνης στη ΔΕΠ-Υ υποστηρίζεται ευρέως από μελέτες σε πειραματόζωα, μοριακές και νευροαπεικονιστικές μελέτες. Λόγω αυτών των ισχυρών ενδείξεων δυσλειτουργίας της ντοπαμίνης, η πλειονότητα των γενετικών μελετών εστιάστηκε στα ντοπαμινεργικά γονίδια. Για παράδειγμα το 7-επαναλαμβανόμενο αλληλόμορφο του DRD4 έχει αναφερθεί ότι ευθύνεται για την αδυναμία διατήρησης της προσοχής σε έργα που την απαιτούν (Wu J, et al.,2012). Επιπλέον, οι Durston και οι συνεργάτες του βρήκαν μια σχέση μεταξύ του γονότυπου DAT 10R-10R και του όγκου του κερκοφόρου πυρήνα και μεταξύ του DRD4 και του όγκου της προμετωπικής φαιάς ουσίας. (Durston S, et al.,2008).

Από την άλλη πλευρά, έχουν προταθεί εναλλακτικές υποθέσεις ως προς την υποντοπαμινεργική υπόθεση. Πιο συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι υπάρχει μια δυσλειτουργία στη μετάδοση ντοπαμίνης μεταξύ του μετωπιαίου λοβού (ΠΜΦ) και του ραβδωτού σώματος (Solanto 2002.). Ειδικότερα, οι νευροψυχολογικές και απεικονιστικές μελέτες έχουν δείξει ότι ΔΕΠ-Υ σχετίζεται με μεταβολές στον προμετωπιαίο φλοιό και τις συνδέσεις του με το ραβδωτό σώμα και την παρεγκεφαλίδα. Η έρευνα σε ζώα, σε

συνδυασμό με παρατηρήσεις ασθενών με φλοιώδεις αλλοιώσεις, έχει δείξει ότι ο ΠΜΦ είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση της συμπεριφοράς, της προσοχής και επηρεάζει τη χρήση των γλωσσικών γνώσεων. Ο ΠΜΦ είναι επίσης σημαντικός για τη διατήρηση της προσοχής σε μια καθυστέρηση, την παρεμπόδιση της απόσπασης της προσοχής και της διάσπασης της προσοχής, ενώ οι πιο πίσω φλοιώδεις περιοχές είναι απαραίτητες για την αντίληψη και την κατανομή των πόρων της προσοχής. Ο ΠΜΦ στο δεξιό ημισφαίριο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την αναστολή της συμπεριφοράς. Οι βλάβες στο ΠΜΦ προκαλούν ένα προφίλ παρορμητικότητας, κακής σχεδίασης και υπερκινητικότητας. Το ΠΜΦ είναι πολύ ευαίσθητο στο νευροχημικό του περιβάλλον και χρειάζονται βέλτιστα επίπεδα νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης για τον σωστό έλεγχο της συμπεριφοράς και της προσοχής (Nomi, J. S. et al., 2017).

Σύμφωνα με άλλες θεωρίες, οι μη φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της υπολειτουργίας της ντοπαμίνης και της απελευθέρωσης του γλουταμικού οξέος του φλοιού του προσαγωγίου στο ραβδωτό σώμα, είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ (Russell 2003.).

Επιπρόσθετα, στην παθοφυσιολογία της διαταραχής πιθανόν συμμετέχει και η σεροτονίνη (Arnsten, 2009; Βλάχος et al., 2008; Prince, 2008) και η πρωτεΐνη SNAP-25 που είναι υπεύθυνη για την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών προς τη συναπτική σχισμή (Βλάχος et al., 2008; Prince, 2008).

Μια μετα- ανάλυση επτά μελετών γενετικής σύνδεσης επιβεβαιώνει τη σημασία μιας περιοχής στο 16^ο χρωμόσωμα, μεταξύ 16q21 – 16q24 (Zhou et al., 2008). Επιπλέον, η ανάλυση συνδέσεων αναγνώρισε το γονίδιο cadherin 13 (LPHN3) στο χρωμόσωμα 4 ως υποψήφιο γονίδιο για ΔΕΠ-Υ (Arcos-Burgos et al., 2010;). Τα τελευταία δέκα χρόνια, η γενετική χρησιμοποιεί μεθόδους μελέτης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWA genome wide study, GWAS), οι οποίες επικεντρώνονται συνήθως στους πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (SNP) προκειμένου να ανιχνευτούν οι γενετικές διαφοροποιήσεις σε διαφορετικά άτομα.

Πίνακας 2. Γενετικοί παράγοντες. Πηγή: Faraone et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder.

Νευροχημικοί Παράγοντες (Faraone et al. 2005)		
Σύστημα	Ουσία	Σχέση με ΔΕΠ-Υ
Ντοπαμινεργικό	Υποδοχέας DRD4 της Ντοπαμίνης	<ul style="list-style-type: none"> Ένας επαναλαμβανόμενος πολυμορφισμός παράγει μειωμένη απόκριση στην ντοπαμίνη Εκφράζεται σε περιοχές του φλοιού (PFC)

		<ul style="list-style-type: none"> • Σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη ΔΕΠ-Υ
	Υποδοχέας DRD5 της Ντοπαμίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Το 148 bp αλληλόμορφο σχετίζεται με τη ΔΕΠ-Υ, ειδικά με την απρόσεκτη και τη συνδυασμένη παρουσία της ΔΕΠ-Υ.
	Υποδοχέας DRD2 Ντοπαμίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Συννοσηρότητα μεταξύ Tourette και ΔΕΠ-Υ.
	Υποδοχέας DRD3 της Ντοπαμίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Εκφράζεται στο ραβδωτό σώμα. • Υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης συνδέονται με παρορμητικότητα και βία.
	Μεταφορέας DAT, SLC6A3 της Ντοπαμίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Knockout ποντίκια για αυτό το γονίδιο παρουσιάζουν υπερκινητικότητα και ελλείμματα στην ανασταλτική συμπεριφορά
	Τυροσίνη-Υδροξυλάση (TH)	<ul style="list-style-type: none"> • Σημαντικός ρόλος στο σύστημα της ντοπαμίνης
	Μονοαμινοοξειδάση Α	<p>(ένζυμο που ρυθμίζει τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης, της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Έχει συσχετιστεί με αδυναμία συγκέντρωσης της προσοχής
Νοραδρενεργικό	Υποδοχέας ADRA2A, 2C, 1C της νοραδρεναλίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Το αλληλόμορφο G σχετίζεται με συμπτώματα της διαταραχής της ΔΕΠ-Υ (ειδικά με την απρόσεκτη και τη συνδυασμένη παρουσία)
	Μεταφορέας SCL6A2 της νοραδρεναλίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Πιστεύεται ότι εμπλέκεται, επειδή φάρμακα που εμποδίζουν αυτή τη μεταφορά είναι αποτελεσματικά ως θεραπεία στη ΔΕΠ-Υ.
Σεροτονεργικό	Υποδοχέας HTR1B, HTR2A της σεροτονίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Υπάρχει σύνδεση μεταξύ του γονιδίου HTR1B και της ΔΕΠ-Υ

	Μεταφορέας 5-HTT, SLC6A4 της σεροτονίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Σχετίζεται με διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές. • Δυσμενείς συνέπειες όταν συνδέεται με περιβαλλοντικές μεταβλητές όπως η γονική κατάχρηση αλκοόλ.
	Τρυπτοφάνη υδροξυλάση (TPH)	<ul style="list-style-type: none"> • Έχει συσχετιστεί με το άγχος και τη παρορμητικότητα.
Άλλο	Υποδοχέας GRIN2A της γλουταμίνης	(Κωδικοί για μια υπομονάδα N-μεθυλο-υ-ασπαρτικό (NMDA)) <ul style="list-style-type: none"> • Εμπλοκή σε γνωστικές λειτουργίες.
	Πρωτεΐνη 25 σχετιζόμενη με το συναπτόσωμα SNAP-25	<ul style="list-style-type: none"> • Η μειωμένη έκφραση του SNAP-25 οδηγεί σε ελλείψεις ντοπαμίνης και σεροτονίνης στο ραβδωτό σώμα • Έχει σχέση με την υπερδραστηριότητα



Για πιο εκτεταμένη μελέτη σχετικά με τα υποψήφια γονίδια για ΔΕΠ-Υ, βλέπε αναφορές (Li et al., 2014, Faraone and Mick, 2010, Banaschewski et al., 2010; Franke et al., 2012; Hawi et al., 2015).

2.3. Κληρονομικότητα της ΔΕΠ-Υ

Υποστηρίζεται ότι η ΔΕΠ-Υ σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες, είναι μια «οικογενειακή υπόθεση» με πιθανότητα κληρονομικότητας που αγγίζει το 70 με 90% (Larsson et al., 2013b). Οι γενετικές μελέτες ξεκίνησαν με βάση τη διαπίστωση ότι οι γονείς και άλλοι συγγενείς των παιδιών με ΔΕΠ-Υ παρουσίαζαν χαρακτηριστικά ψυχοπαθολογίας πιο συχνά απ' ό,τι οι γονείς των τυπικά αναπτυσσόμενων παιδιών. Η επίδραση της κληρονομικότητας στην εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ φαίνεται να επιβεβαιώνεται και στις έρευνες με υιοθετημένα παιδιά όπου συγκρίνονται τα χαρακτηριστικά των παιδιών με αυτά των βιολογικών και των θετών γονέων τους. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι η κληρονομικότητα ασκεί μεγαλύτερη επίδραση όσο στενότερη είναι η συγγένεια και όσο σοβαρότερη είναι η μορφή με την οποία εκδηλώνονται τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ (Gizer et al., 2009). Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι εάν ο ένας γονιός έχει ΔΕΠ-Υ, ο κίνδυνος να εμφανίσει το παιδί του ΔΕΠ-Υ φθάνει το 57% (Franke et al., 2016).

2.4. Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Αν και ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων σε ό, τι αφορά τα πρωτογενή αίτια της διαταραχής της ΔΕΠ-Υ είναι περιορισμένος, οι παράγοντες αυτοί σίγουρα σχετίζονται σε πολύ μεγάλο βαθμό με την έκβαση της (Hans et al., 2015). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συνδέονται με τη ΔΕΠ-Υ περιλαμβάνουν: ψυχοκοινωνικές αντιξοότητες, ψυχικές διαταραχές της μητέρας, βία, άγχος, κάπνισμα και κατανάλωση οινοπνεύματος από τη μητέρα στην προγεννητική και παιδική ηλικία.

2.4.1. Επιγενετικοί Παράγοντες

Πιστεύεται ότι οι δράσεις των περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την ΔΕΠ-Υ εμπλέκουν επιγενετικούς μηχανισμούς (Latham et al., 2012). Σύμφωνα με την επιγενετική η έκφραση των γονιδίων μπορεί να τροποποιηθεί ή να ανασταλεί από περιβαλλοντικές αντιξοότητες και επιρροές. Ο όρος "επιγενετική" περιέχει το ελληνικό πρόθεμα "επί" και κυριολεκτικά σημαίνει "πάνω ή πέρα από τη γενετική". Εισήχθη από τον Conrad H. Waddington το 1942, για να περιγράψει τις αλληλεπιδράσεις των γονιδίων με το περιβάλλον. Επιγενετική, επομένως, είναι η μελέτη των αναστρέψιμων κληρονομήσιμων αλλαγών στη λειτουργία των γονιδίων, που εμφανίζονται χωρίς κάποια αλλαγή στην αλληλουχία του πυρηνικού DNA (R. Jaenisch and A. Bird, 2003). Είναι η διαδικασία μέσω της οποίας η εμπειρία μπορεί να προκαλέσει επίκτητες μεταβολές στην έκφραση του γονιδιώματος και κατά συνέπεια στο φαινότυπο.

Πιο συγκεκριμένα, στη διπλή έλικα του DNA βρίσκονται κωδικοποιημένες όλες οι γενετικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την καλή λειτουργία ενός οργανισμού, όμως το μόριο αυτό μόνο αν βρεθεί στο κατάλληλο μικροπεριβάλλον και ενεργοποιηθεί από την παρουσία μιας σειράς διαφορετικών μορίων καταφέρνει να «εκφραστεί». Η επιγενετική προσπαθεί να εντοπίσει τους μοριακούς εκείνους μηχανισμούς με τους οποίους το περιβάλλον επιδρά πάνω στα γονίδια και προκαλεί «δομικές αλλαγές των χρωμοσωμικών τμημάτων» (Meany, 2017).

Οι επιγενετικοί μηχανισμοί δρουν, δηλαδή, ως μοριακοί διακόπτες, για την ενεργοποίηση συγκεκριμένων γονιδίων και την απενεργοποίηση άλλων, ανάλογα με το περιβάλλον του κυττάρου. Καθορίζουν ποια γονίδια θα εκφραστούν, ποια όχι, πότε θα εκφραστούν, σε ποιους ιστούς. Το επιγένωμα είναι το αποτέλεσμα της επιγενετικής διαδικασίας, ένα δίκτυο από χημικούς διακόπτες, που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των ανθρώπινων γονιδίων, καθορίζοντας κατά πόσο θα ενισχυθεί ή θα ελαττωθεί η δραστηριότητά τους. Λειτουργεί ως ενδιάμεσος κρίκος ανάμεσα στο περιβάλλον και το κύτταρο, καθώς επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες. Τμήματα του επιγονιδιώματος τροποποιούνται καθόλη τη διάρκεια της ζωής.

Επιγενετικοί μηχανισμοί

Το επιγονιδίωμα μεταβάλλεται δυναμικά στα κύτταρα των διάφορων ιστών, σε αντίθεση με την ακολουθία του DNA, που παραμένει σταθερή, και, χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο αριθμό ενζύμων, ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων και διαμορφώνει διαφορετικούς φαινοτύπους σε διαφορετικά κύτταρα. Οι κύριοι επιγενετικοί μηχανισμοί που διαμορφώνουν την επιγενετική κατάσταση του γονιδιώματος περιλαμβάνουν:

1. Τη μεθυλίωση του DNA
2. Ακετυλίωση των ιστονών
3. Τα μη κωδικοποιούνται RNAs

Η μεθυλίωση του DNA, ο επιγενετικός μηχανισμός που έχει μελετηθεί πιο εκτεταμένα, περιλαμβάνει την προσθήκη μίας ομάδας μεθυλίου (CH₃) στο νουκλεοτίδιο κυτοσίνη. Συμβαίνει είτε σε δινουκλεοτιδικές αλληλουχίες κυτοσίνης - γουανίνης (CpGs) κατά μήκος του γονιδιώματος, είτε σε περιοχές πλούσιες σε CpGs (νησίδες CpGs), όπως στους υποκινητές των γονιδίων, χρησιμοποιώντας ένζυμα της ομάδας των μεθυλομεταφορασών και διατηρείται κατά την κυτταρική μιτωτική διαίρεση. Η μεθυλίωση του DNA κατά μήκος του γονιδιώματος εξασφαλίζει τη χρωμοσωμική σταθερότητα, την αποφυγή χρωμοσωμικών μεταθέσεων και τη καταστολή της κινητικότητας των μεταθετονίων (ακολουθίες DNA που μετακινούνται σε διαφορετικές θέσεις μέσα στο γονιδίωμα προκαλώντας μεταλλάξεις). Στους υποκινητές των γονιδίων (νησίδες CpGs), μπορεί έχει ως αποτέλεσμα τη μεταγραφική τους σιγή και την αναστολή έκφρασης της γενετικής πληροφορίας, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση και την ανάπτυξη του εμβρύου, στην απενεργοποίηση του X χρωμοσώματος και στο μηχανισμό της γονιδιακής αποτύπωσης. Γονιδιακή αποτύπωση είναι το φαινόμενο σύμφωνα με το οποίο η έκφραση των δύο αλληλόμορφων ενός γονιδίου καθορίζεται από το φύλο του γονέα από το οποίο προέρχεται. (Mill & Petronis, 2008). Η επιγενετική αποδεικνύει ότι το περιβάλλον μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά των γονιδίων χωρίς να μεταβάλλει την αλληλουχία τους και τις πληροφορίες που μεταφέρονται από αυτά.

Ακετυλίωση των ιστονών. Η ακετυλίωση απενεργοποιεί μεγάλα τμήματα του κυτταρικού DNA, προκαλώντας αδυναμία ξεδιπλώματος του DNA και απενεργοποίηση πλειάδας γονιδίων (το DNA είναι πακεταρισμένο στον πυρήνα και για να γίνει η διαδικασία της αντιγραφής και μεταγραφής του, χρειάζεται να από-πακεταριστεί). Οι ιστόνες είναι μικρές θετικά φορτισμένες πρωτεΐνες (H3, H4, H2A, H2B) και έχουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της χρωματίνης. Κάθε τύπος ιστονών υποβάλλεται σε διαφορετικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβάνοντας κυρίως την ακετυλίωση, τη μεθυλίωση και τη φωσφορυλίωση. Η ακετυλίωση και η μεθυλίωση συμβαίνουν στις αμινοτελικές ουρές των ιστονών με τη δράση των ενζύμων ακετυλομεταφοράσες - αποακετυλάσες και μεθυλομεταφοράσες αντίστοιχα. Έτσι, για παράδειγμα, η προσθήκη ακετυλικής ομάδας σε ιστόνες συσχετίζεται με μεταγραφική δραστηριότητα, ενώ η αποακετυλίωση οδηγεί σε μεταγραφική σιγή. Οι τροποποιήσεις των ιστονών ρυθμίζονται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Μεταβάλλοντας τη διάταξη της χρωματίνης, οδηγούν σε ενεργοποίηση ή αποσιώπηση της μεταγραφής, έτσι ώστε η ανοιχτή της δομή (ευχρωματίνη) ισοδυναμεί με ενεργό μεταγραφή, ενώ η συμπυκνωμένη δομή (ετεροχρωματίνη) ισοδυναμεί με καταστολή της γονιδιακής έκφρασης. Η συμπύκνωση της χρωματίνης, εκτός από την καταστολή της

γονιδιακής έκφρασης, σταθεροποιεί τη δομή των χρωμοσωμάτων και καταστέλλει την κινητικότητα των μεταθετονίων. Οι συνδυασμοί των τροποποιήσεων των ιστονών στο σύνολό τους συγκροτούν τον «ιστονικό κώδικα», που αντιστοιχεί στη δυναμικά μεταβαλλόμενη, μεταγραφικά ενεργή ή ανενεργή χρωματινική κατάσταση, που μεταβιβάζεται από το μητρικό κύτταρο στα θυγατρικά του.

Τα μη κωδικοποιούμενα RNA είναι λειτουργικά μόρια RNA, τα οποία δε μεταφράζονται σε πρωτεΐνη. Έχουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της ακολουθίας, της δομής και της έκφρασης των αγγελιοφόρων RNA, επηρεάζοντας την έκφραση της πρωτεΐνης των αντίστοιχων γονιδίων. Ένα από τα σπουδαιότερα μη κωδικοποιούμενα RNA είναι το μικρομόριο RNA (miRNA), το οποίο μεταγράφεται από το γονιδίωμα του κυττάρου. Το μικρομόριο RNA έχει συμπληρωματική νουκλεοτιδική αλληλουχία με το στοχευόμενο αγγελιοφόρο RNA (mRNA), καταστέλλοντας τη μετάφρασή του. Αυτός ο βιολογικός μηχανισμός ονομάζεται RNA παρέμβαση (RNA interference - iRNA) και προκαλεί μετα-μεταγραφική καταστολή της γονιδιακής πληροφορίας. Τα λειτουργικά μικρομόρια RNA (miRNAs) έχουν ιδιαίτερη σημασία στην κυτταρική διαφοροποίηση και ανάπτυξη, καθώς και στη διατήρηση της κυτταρικής ταυτότητας, ενώ από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι κατά τη μείωση, μεταφέρουν την επιγενετική πληροφορία στο ζυγωτό και συνεπώς μπορούν να τη μεταβιβάσουν στις επόμενες γενιές. Επίσης, προκύπτει ότι τα 800 με 1000 μικρομόρια RNA (miRNAs), που έχουν μέχρι σήμερα αναγνωριστεί, ρυθμίζουν περίπου το ένα τρίτο του ανθρώπινου μεταγραφώματος (transcriptome), το οποίο περιλαμβάνει όλα τα μόρια ριβονουκλεϊκού οξέος (RNA). Από τους επιγενετικούς μηχανισμούς που περιγράφηκαν παραπάνω κανένας δε λειτουργεί ανεξάρτητα, ενώ υπάρχει ουσιαστική αλληλεπίδραση, τόσο μεταξύ τους, όσο και με το περιβάλλον. Η μεθυλίωση του DNA, η τροποποίηση των ιστονών και τα μη κωδικοποιούμενα RNAs (miRNAs) λειτουργούν με αμοιβαία συνεργασία μεταξύ τους, με σκοπό την έκφραση ή τη σιγή της γενετικής πληροφορίας.

Όπως έχει αναφερθεί στα προηγούμενα κεφάλαια, η ΔΕΠ-Υ δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε έναν μεμονωμένο αιτιολογικό παράγοντα. Από τη μια πλευρά, περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν αρνητική επίδραση μόνο σε άτομα με συγκεκριμένο γονότυπο, και από την άλλη πλευρά, άτομα με παρόμοια γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ μπορεί να εκδηλώσουν τα συμπτώματά της με διαφορετικού βαθμού βαρύτητα και συνδυασμό. Τελικά, η προδιάθεση αυτή οδηγεί σε διαφορετική κλινική εικόνα, ανάλογα με το περιβάλλον έκθεσης (Nigg et al., 2010). Για τους λόγους αυτούς, η έρευνα έχει στραφεί τα τελευταία χρόνια στη προσπάθεια κατανόησης των πολύπλοκων εκείνων επιγενετικών μηχανισμών, οι οποίοι καταλήγουν στην εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ. Σε αυτούς τους επιγενετικούς μηχανισμούς ανήκουν επιγραμματικά : το κάπνισμα, η χρήση ναρκωτικών ουσιών, το αλκοόλ, η διατροφή, η αρτηριακή πίεση της μητέρας σε συγκεκριμένους περιόδους της εγκυμοσύνης, ο πρόωρος τοκετός και το στρες. Οι επιγενετικές αλλοιώσεις που προκαλούνται από αυτούς τους παράγοντες καλύπτουν όλες τις πτυχές των επιγενετικών, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης του DNA, της τροποποίησης ιστόνης, του μη κωδικοποιητικού RNA και της τροποποίησης της χρωματίνης. Ελπίζεται ότι η λεπτομερής κατανόηση της φύσης των επιγενετικών μηχανισμών θα επιτρέψει στους ερευνητές να βελτιώσουν τις παρεμβάσεις, ως προς τα νευροαναπτυξιακά ελλείμματα, τις νευροψυχιατρικές ασθένειες ή τις ιδιοσυγκρασιακές ψυχικές διαταραχές.

Κατά την τελευταία δεκαετία, έγινε ολοένα και πιο σαφές ότι οι επιγενετικές διεργασίες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της νευροανάπτυξης. Τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μπορεί να επηρεαστούν από παράγοντες, όπως η ποιότητα της φροντίδας της μητέρας κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής και η έκθεση σε κακοποίηση στην παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα επιγενετικές επιδράσεις που διαρκούν σε όλη τη ζωή (McGowan et al., 2009). Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι συνεργάτες του Wong μετρούν τη μεθυλίωση του DNA σε περιοχές προαγωγού τριών γονιδίων: DRD4, το γονίδιο μεταφορέα σεροτονίνης (SLC6A4 / SERT) και το γονίδιο MAO-A. Συγκεκριμένα, μελέτησαν δείγματα DNA από 46 ζευγάρια μονοζυγωτικών διδύμων και 45 ζευγάρια διζυγωτικών διδύμων, (συνολικά $n = 182$), ηλικίας 5-10 ετών. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι διαφορές στη μεθυλίωση του DNA είναι εμφανείς στην πρώιμη παιδική ηλικία, ακόμη και μεταξύ γενετικά όμοιων ατόμων, και ότι οι μεμονωμένες διαφορές στη μεθυλίωση δεν είναι σταθερές με την πάροδο του χρόνου. Αυτή η διαχρονική μελέτη έδειξε ότι οι περιβαλλοντικές επιδράσεις συμπεριφέρονται ως σχετικοί παράγοντες στην παραγωγή μεμονωμένων διαφορών στη μεθυλίωση του DNA στο γονιδίωμα (Archer et al., 2011). Οι επιγενετικές μεταβολές κατά την ενδομήτρια περίοδο μπορεί να διαδραματίσουν κρίσιμο ρόλο στη νευρική ανάπτυξη.

Ο Walton (2017) εξέτασε κατά πόσο η μεθυλίωση του DNA στο αίμα του ομφάλιου συνδέεται την εμφάνιση συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ αργότερα. Ο ίδιος διαπίστωσε ότι η διαταραχή της μεθυλίωσης του DNA κατά την περίοδο της κύησης μπορεί να οδηγεί στην εκδήλωση συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ σε ηλικία 7-15 ετών. Στην ουσία, η υπερβολική έκθεση σε αλκοόλ προκαλεί αλλαγές μεθυλίωσης του DNA στα έμβρυα ή στην ανάπτυξη του εγκεφάλου.



Σχήμα 7. Επιγενετική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων.

2.4.2. Παράγοντες κινδύνου

Οι Gustafsson και Källén (2011) ανέφεραν ότι η ΔΕΠ-Υ συνδέεται σημαντικά με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες: ηλικία μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας, τον πρόωρο τοκετό. Η μεθυλίωση του DNA παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΔΕΠ-Υ κυρίως μέσω της μεταγραφικής ρύθμισης των γονιδίων στόχων. Το ντοπαμινεργικό σύστημα είναι το πιο εκτενώς μελετημένο σύστημα, λόγω της ευαισθησίας του στις περιβαλλοντικές μεταβολές (Gong et al., 2011, Martel et al., 2010). Συγκεκριμένα, οι γενετικοί πολυμορφισμοί που αφορούν τόσο τον μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT1) όσο και τον υποδοχέα ντοπαμίνης D4 (DRD4) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ΔΕΠ-Υ (Brown, 2003, Oak et al., 2000, Xu et al., 2009). Κατά συνέπεια όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα DAT1, DRD4, DRD5 έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά ως γενετικά υποψήφια γονίδια για ΔΕΠ-Υ (Archer et al., 2011, Faraone et al., 2005, Thapar et al., 2007). Η ευαισθησία του γονιδίου DAT1 σε επιγενετικούς παράγοντες οφείλεται σε μερικά από τα χαρακτηριστικά του, συμπεριλαμβανομένης της αφθονίας του σε μεταβλητό αριθμό αλληλοδιαδοχικών επαναλήψεων (VNTRs) (αποδεικνύοντας τάση για ανοικτή δομή χρωματίνης και αυξημένη προσβασιμότητα σε τροποποιητές της χρωματίνης) και υψηλή πυκνότητα CpG σε όλο το γονίδιο, περιοχές του DNA όπου ένα νουκλεοτίδιο κυτοσίνης ακολουθείται από ένα νουκλεοτίδιο γουανίνης στη γραμμική ακολουθία βάσεων (Shumay et al., 2010) Υπάρχουν ορισμένες ανώμαλες μορφές μεθυλίωσης που συνδέονται με τη ΔΕΠ-Υ. Αυτή η υπόθεση

αποδείχθηκε καθώς η μεθυλίωση του CpG θέσης 1, του DRD4 μεταφορέα παρουσίασε ένα σημαντικά διαφορετικό πρότυπο σε άτομα με ΔΕΠ-Υ σε σχέση με άτομα που δεν παρουσίαζαν την εν λόγω διαταραχή. Η μεταβολή αυτή εντοπίστηκε μέσα στα αποκαλούμενα «μεταστατούμενα εpialleles», τόποι που ήταν επιρρεπείς σε επιγενετικές μεταβολές, (Mill and Petronis, 2008 · Oh et al. , 2013).

Μέχρι σήμερα, υπήρχαν πολύ λίγες αναφορές σχετικά με την ακετυλίωση των ιστονών που διέπουν τη ΔΕΠ-Υ, εκτός από τις πρόσφατες δοκιμές σε ζώα (Kim et al, 2014. Luo et al, 2014). Είναι γνωστό ότι οι μεταβολές της αποακετυλάσης ιστόνης τύπου I (HDAC1-3, 8) εμπλέκονται στην επιγενετική ρύθμιση των καταθλιπτικών ασθενών, μαζί με αλλαγές σε ορισμένους ακετυλοτρανσφερασικούς ιστούς (HAT) όπως το p300 / CBP (Sun et al., 2013). Σε έρευνα των Luo και των συνεργατών του πάνω σε πειραματόζωα, το επίπεδο mRNA του p300 έδειξε μεταβολές στην υπερδραστηριότητα που οδήγησε όταν τα πειραματόζωα εκτέθηκαν σε μόλυβδο (Luo., et al 2014). Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη, ένα άλλο ακετυλοτρανσφερασικό ιστό -HAT, και συγκεκριμένα στο MYST4, αποδείχθηκε ότι παίζει ρόλους στην παθογένεση του συνδρόμου Noonan (Kraft et al., 2011), το οποίο συνοδεύεται συχνά από τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ (Pierpont et al., 2014). Επομένως, τα HDAC1, p300, MYST4 θα μπορούσαν να αναγνωριστούν ως κατάλληλοι υποψήφιοι επιγενετικοί δείκτες για ΔΕΠ-Υ.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει επίσης μεταβολές στη μεθυλίωση του DNA μετά από έκθεση σε μια σειρά περιβαλλοντικών παραγόντων (Arita & Costa, 2011). Παρακάτω αναφέρονται μερικοί από αυτούς.

Η πρόωρη γέννηση σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για ΔΕΠ-Υ. Η πρόωρη γέννηση, στις 23-28 εβδομάδες αλλά και στις 33-36 εβδομάδες, αυξάνει τον κίνδυνο ΔΕΠ-Υ, πιθανότατα εξαιτίας της ανωριμότητας κατά τη γέννηση. Οι κοινωνικές αντιξοότητες, για παράδειγμα το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο της μητέρας, επηρεάζουν επίσης τον κίνδυνο ΔΕΠ-Υ σε παιδιά που ήταν πρόωρα, 33-36 εβδομάδων (Lindström et al., 2011). Εξίσου το χαμηλό βάρος γέννησης αποτελεί περιγεννητικό παράγοντα που συντελεί στην εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ. Έχει εκτιμηθεί ότι το 12-14 % των παιδιών με ΔΕΠ-Υ γεννιέται με χαμηλό βάρος χωρίς αυτό να είναι πρόωρα (Κάκουρος & Μανιαδάκη, 2012). Άλλοι παράγοντες είναι : η εκλαμψία, η μεγάλη διάρκεια τοκετού, η κακή κατάσταση υγείας της μητέρας, οι εγκεφαλικές ανωμαλίες του κνήματος, η αναιμία της εγκύου, οι ενδοκρινικές διαταραχές της μητέρας κατά την κύηση (έλλειψη ιωδίου και υποθυρεοειδισμός), η κακή διατροφή και η ηλικία της μητέρας (Mich et al., 2002, Hack et al., 2004 στο Σιαπάτη, Σ., 2007).

Μεταγεννητικά, το βρέφος/παιδί κινδυνεύει να εκδηλώσει ΔΕΠ-Υ μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, πολλαπλά επεισόδια μέσης ωτίτιδας, ιογενείς λοιμώξεις, καρδιακές παθήσεις, επιληψία, αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικές διαταραχές, ενδοκρινικές (θυρεοειδικές) διαταραχές, αναιμία και υπογλυκαιμία (Millichap, 2010). Επίσης, η χρήση φαρμάκων, που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του παιδικού άσθματος και της επιληψίας, έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικότητας (Millichap, 2010).

Αλκοόλ

Έχει βρεθεί ότι η αλκοόλη προκαλεί διαταραχές της επιγενετικής ρύθμισης. Η κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων κύησης (ιδίως έως τον 4^ο μήνα), προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στο αναπτυσσόμενο βρέφος. Το 7% των παιδιών με ΔΕΠ-Υ έχει εκτεθεί σε μικρές ποσότητες αλκοόλ κατά τη κύηση ενώ το 10,5 % έχει εκτεθεί σε μεγάλες ποσότητες αλκοόλ (Otero, Thomas, Saski, Xia, & Kelly, 2012). Σε επιγονιδιακό επίπεδο, η αλκοόλη προκαλεί αμφίδρομες μεταβολές της μεθυλίωσης του DNA στην κυτοσίνη (5-μεθυλοκυτοσίνη, 5mC) τόσο με υπερ- όσο και με υπομεθυλίωση (F. C. Zhou et al., 2011a). Έκθεση του εμβρύου σε κατανάλωση αλκοόλ από τη μητέρα οδηγεί σε υπομεθυλίωση, ειδικά στο γονίδιο H19 CpGs (Knezovich & Ramsay, 2012).

Η κατανάλωση οινοπνεύματος προκαλεί μεταβολές στη μεθυλίωση του DNA (Bleich & Hillemecher, 2009). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι το αλκοόλ επηρεάζει το μεταβολισμό της απορρόφησης φολικού οξέος και τη βιοδιαθεσιμότητα της S-αδενοσυλθειονίνης προκαλώντας διαταραχές στη μεθυλίωση του DNA (Tollefsbol, 2010).

Ο Kim και οι συνεργάτες του (2013) έχουν επίσης τονίσει έναν άλλο πιθανό μηχανισμό καθώς ανέφεραν μια σημαντικά μειωμένη έκφραση του MeCP2, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MECP2 και είναι απαραίτητο για την κανονική λειτουργία των νευρικών κυττάρων. Η παραγωγή της πρωτεΐνης MECP2 διαταράσσει τον προμετωπιαίο φλοιό και το ραβδωτό σώμα των απογόνων αρουραίων που εκτέθηκαν σε αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτά τα ζώα επέδειξαν υπερκινητική, απρόσεκτη και παρορμητική συμπεριφορά (Kim et al., 2013).

Οι Bielawski, Zaher, Svinarich και Abel (2002) ανέφεραν μειωμένα επίπεδα mRNA της κυτοσίνης μεθυλοτρανσφεράσης σε σπέρμα πατέρων μετά από 9 εβδομάδες έκθεσης σε αλκοόλ (Bielawski et al., 2002). Τέλος οι Kim et al. (2014) έδειξαν ότι η έκθεση του πατέρα πριν τη σύλληψη σε αλκοόλ προκαλεί υπερδραστηριότητα και παρορμητικές συμπεριφορές τύπου ΔΕΠ-Υ στους απογόνους.

Κάπνισμα

Σύμφωνα με πρόσφατα ευρήματα από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), το 14% των γυναικών καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Tong, 2013). Το μητρικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη του εμβρύου και τη μακροπρόθεσμη υγεία των βρεφών (Hackshaw, Rodeck, & Boniface, 2011). Αρκετές μελέτες χρησιμοποίησαν τον ανθρώπινο πλακούντα για να εξετάσουν τις επιγενετικές αλλαγές στις γυναίκες που καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εντοπίστηκε αλλοίωση της μεθυλίωσης του DNA και μειωμένη έκφραση miRNA (Maccani et al., 2010). Μια ξεχωριστή μελέτη ανέλυσε δείγματα κυτταρικών κυττάρων από παιδιά που είχαν εκτεθεί προγεννητικά στον καπνό και βρήκε χαμηλότερο επίπεδο μεθυλίωσης στο μεταθετό στοιχείο AluYb8.

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου στην προγεννητική περίοδο και / ή κατά την παιδική ηλικία, μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα επιζήμια για τη νευροαναπτυξιακή ανάπτυξη του παιδιού, διότι προκαλεί αλλαγές που μεταβάλλουν τη δυναμική των κυττάρων δρώντας ως νευροτοξικός παράγων κινδύνου που επηρεάζουν αρνητικά την ανάπτυξη του βρέφους. Η

ενεργοποίηση των νευρωνικών νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης (nAChRs) μέσω της έκθεσης σε νικοτίνη στην πρώιμη παιδική ηλικία επηρεάζει αρνητικά τη συναπτική πλαστικότητα. Πιθανότατα επηρεάζει τις ενδογενείς χολινεργικές μεταδόσεις και μεταβάλλει τις κυτταρικές, φυσιολογικές και συμπεριφορικές διεργασίες σε κρίσιμες περιόδους ανάπτυξης (Heath et al., 2010). Μελέτες σχετικά με τη ΔΕΠ-Υ αναγνώρισαν κάποιες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της έκθεσης στον καπνό κατά την προγεννητική περίοδο και συγκεκριμένων γονοτυπικών παραλλαγών, οι οποίες επηρέασαν ιδιαίτερα τους υποδοχείς DAT1 και DRD4 της ντοπαμίνης και την υπομονάδα του υποδοχέα ακετυλοχολίνης άλφα-4 (CHRNA4) (Becker, 2008). Για παράδειγμα, τα παιδιά με δύο αντίγραφα πολυμορφισμού DAT παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο ΔΕΠ-Υ όταν είχαν επίσης έκθεση σε μητρικό προγεννητικό κάπνισμα (Kahn et al., 2003). Σε δείγμα 15.000 δίδυμων από τις Ηνωμένες Πολιτείες, τα παιδιά με συγκεκριμένο αλληλόμορφο σε κάθε γονίδιο DRD4 ή DAT1 και ιστορικό έκθεσης σε προγεννητικό κάπνισμα, παρουσίασαν τριπλάσιο κίνδυνο να διαγνωσθούν με ΔΕΠ-Υ (Pagani et al., 2014).

Το κάπνισμα ως προγεννητικός παράγοντας μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση ΔΕΠ-Υ στο παιδί. Η νικοτίνη προκαλεί δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος και, κατά συνέπεια, επιβαρύνει το ήδη δυσλειτουργικό ντοπαμινεργικό σύστημα των ατόμων με προδιάθεση να εκδηλώσουν ΔΕΠ-Υ. Σε έρευνα του Linnert και των συνεργατών του (2006), για τη διερεύνηση των καπνιστικών συνηθειών της μητέρας και τη πιθανή σχέση τους με την εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ στο παιδί, διαπιστώθηκε ότι οι μητέρες που κάπνιζαν κατά τη κύηση είχαν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να αποκτήσουν παιδί με ΔΕΠ-Υ, συγκριτικά με τις μητέρες που δεν κάπνιζαν.

Το μητρικό κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για διάφορα αρνητικά αποτελέσματα για την υγεία στα παιδιά. Ο Joubert και οι συνάδελφοί του διερεύνησαν την μεθυλίωση σε επιγονιδιακή κλίμακα σε 1062 δείγματα αίματος ομφάλιου λώρου από νεογέννητα σε σχέση με το μητρικό κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτοί οι συγγραφείς εντόπισαν ένα σύνολο γονιδίων με μεταβολές μεθυλίωσης κατά τη γέννηση σε παιδιά των οποίων οι μητέρες καπνίζουν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό το σύνολο περιελάμβανε τα γονίδια AHRR και CYP1A1 τα οποία είναι γνωστό ότι συμμετέχουν στην αποτοξίνωση των συστατικών του καπνού μέσω της οδού σηματοδότησης του υποδοχέα αρωματικού υδρογονάνθρακα και του γονιδίου GHI1, που δεν είχε προηγουμένως συνδεθεί με την ανταπόκριση στην έκθεση στον καπνό, αλλά συμμετέχει σε θεμελιώδεις αναπτυξιακές διαδικασίες (Joubert et al., 2012).

Κοκαΐνη

Η κατάχρηση κοκαΐνης από έγκυες γυναίκες συνδέεται με μια μεγάλη ποικιλία βλαβών στο έμβryo, όπως η πρόωγη γέννηση, τα καρδιακά ελαττώματα, η διαταραχή της προσοχής κ.τ.λ. (Ackerman, Riggins, & Black, 2010). Η διαφοροποιημένη μεθυλίωση ανιχνεύθηκε στις νησίδες CpG επιλεγμένων γονιδίων και αντίστοιχα συσχετίστηκε με αλλοιωμένη γονιδιακή έκφραση (Novikova et al., 2008). Μελέτες εξέτασαν την επιγενετική επίδραση της κοκαΐνης και αναγνώρισαν τον εγκεφαλικό νευροτροπικό παράγοντα (BDNF) ως παράγοντα των επιγενετικών τροποποιητών. Μια άλλη μελέτη κατέδειξε ότι η χρήση κοκαΐνης από τον πατέρα οδηγεί σε διαταραχή μνήμης στους θηλυκούς απογόνους και προκαλεί υπερδραστηριότητα των αρρένων απογόνων (He, Lidow, & Lidow, 2006).

Κάνναβη

Η κάνναβη, το κύριο συστατικό της μαριχουάνας, είναι το πιο συνηθισμένο ναρκωτικό που καταναλώνεται από εγκύους (Ebrahim, 2003). Μετά την νομιμοποίησή του σε πολλές πολιτείες το 2013, μεγαλύτερος πληθυσμός εκτίθεται σε αυτό το φάρμακο. Η έκθεση στην κάνναβη έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει την ανάπτυξη του εμβρύου, μειώνει την περίμετρο της κεφαλής (El Marroun et al., 2009) και μεταβάλλει την εμβρυϊκή συμπεριφορά (Huijzink, 2013). Οι DiNieri et al., κατέδειξαν την επιγενετική σημασία της κάνναβης (DiNieri et al., 2011). Έδειξαν ότι η έκφραση του mRNA του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2 (DRD2) μειώθηκε στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα του εμβρύου που εκτέθηκε ενδομητρίως σε κάνναβη. Χρησιμοποιώντας αρουραίους για περαιτέρω διερεύνηση αυτού του ευρήματος, ανέφεραν ότι η μειωμένη DRD2 συσχετίζεται με κατασταλτικά σημάδια χρωματίνης (μειωμένη H3K4, αυξημένη H3K9) και μειωμένη δέσμευση πολυμεράσης II, υποδηλώνοντας διαταραχή του DRD2. Από τη στιγμή που ο DRD2 εμπλέκεται στη εμφάνιση συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ, η μελέτη αυτή παρέχει μια σύνδεση μεταξύ της έκθεσης σε κάνναβη και την εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ σε μεταγενέστερη ηλικία.

Έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι μία τάξη χημικών ενώσεων που περιλαμβάνει τις στεροειδείς ορμόνες με κύριους εκπροσώπους την κορτιζόλη και την κορτικοστερόνη. Η βιοσύνθεσή τους γίνεται στον φλοιό των επινεφριδίων, με πρώτη ύλη τη χοληστερόλη, μέσω μιας διαδικασίας που είναι γνωστή ως στεροειδογένεση. Η επανειλημμένη προγεννητική έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή αναγνωρίστηκε ως ένας παράγοντας κινδύνου για ΔΕΠ-Υ (French, Hagan, Evans, Mullan, & Newnham, 2004). Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η έκθεση κατά την κύηση σε γλυκοκορτικοειδή συνθετικά είχε επιπτώσεις στο ποσοστό μεθυλίωσης του DNA του εμβρύου και αλλοίωσε την έκφραση αρκετών γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες μπλέκονται στην επιγενετική ρύθμιση (Crudo, et al., 2012). Ορισμένες αναφορές κατέδειξαν ότι τα φάρμακα, που χορηγήθηκαν πριν από τη γέννα, άλλαζαν, μέσω επιγενετικών μηχανισμών, τη λειτουργία του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HIA) (Elia et al., 2012) που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών. (Mill & Petronis, 2008).

Έκθεση σε Πολυχλωριωμένα διφαινύλια

Τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated Biphenyls, PCBs) με τις εμπορικές ονομασίες clophen, pyralene, aroclor, kanechlor, perchlor κ.λπ. είναι μία ομάδα χλωριωμένων υδρογονανθράκων (για την ακρίβεια αρωματικών οργανοχλωριωμένων ενώσεων) που περιλαμβάνει 209 συνθετικά παρασκευασμένων χλωριωμένους αρωματικούς υδρογονάνθρακες. Έχουν μικρή περιεκτικότητα σε χλώριο και είναι υγρά ελαιώδη, σχεδόν αδιάλυτα στο νερό, άχρωμα ή ελαφρώς κιτρινωπά, με οσμή που πλησιάζει αυτή του χλωρίου. Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν μεγάλη αντοχή σε υψηλή θερμοκρασία, δεν είναι πτητικές και συγκεντρώνονται σε ιζήματα χωρίς να αποικοδομούνται βιολογικά. Στις νευρολογικές επιδράσεις των PCB έχουν συμπεριληφθεί μεταβολές των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών συμπεριλαμβανομένης της ντοπαμίνης, παρέχοντας μια πιθανή εξήγηση για τη σχέση μεταξύ κινδύνου για ΔΕΠ-Υ και έκθεσης σε

PCB (Eubig, Aguiar, & Schantz, 2010, Mill & Petronis, 2008). Σε μελέτη των DasBanerjee et al παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στην έκφραση τεσσάρων επιγενετικών γονιδίων σε εκτεθειμένους σε PCB αρουραίους, υποδηλώνοντας ότι η έκθεση σε PCB παίζει ρόλο στην παθογένεση της ΔΕΠ-Υ (DasBanerjee et al., 2008).

Έκθεση σε Μόλυβδο

Η τοξικότητα του μολύβδου προκαλεί σημαντικά προβλήματα υγείας. Η έκθεση σε μολύβδο θεωρήθηκε επίσης ως παράγοντας χημικού περιβαλλοντικού κινδύνου για την ανάπτυξη της ΔΕΠ-Υ (Eubig et al., 2010). Η προγεννητική έκθεση στον μολύβδο, διαταράσσει την πλαστικότητα της νευρικής ανάπτυξης, ειδικά στον αναπτυσσόμενο νεογνικό εγκέφαλο (Sanders, Liu, Buchner, & Tchounwou, 2009,). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τους μηχανισμούς νευροτοξικότητας μολύβδου. Οι επιδράσεις του μολύβδου στην επιγενετική σχετίζονται κυρίως με την ανώμαλη μεθυλίωση του DNA και την αλλοιωμένη έκφραση των σχετιζόμενων με μεθυλίωση ενζύμων όπως DNMTs και MECP2 (Schneider, Kidd, & Anderson, 2013).

Σε έρευνα των Luo και των συνεργατών του εντοπίστηκε αύξηση της ακετυλίωσης της ιστόνης στον ιππόκαμπο των αρουραίων που εκτέθηκαν σε διάφορες δόσεις μολύβδου επισημαίνοντας έναν άλλο πιθανό επιγενετικό μηχανισμό που υποκρύπτει την υπερδραστηριότητα που προκαλείται από αυτό το βαρέο μέταλλο (Luo et al., 2014).

Ατμοσφαιρικοί ρύποι

Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι μπορούν να διαπεράσουν εύκολα τους βιολογικούς φραγμούς (φραγμός αίματος στον πνεύμονα, πλακούντα, αιματοεγκεφαλικό φραγμό, κυτταρικές και πυρηνικές μεμβράνες) και να φθάνουν σε όλους τους πιθανούς στόχους (συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος και των εμβρυϊκών ιστών). δημιουργώντας οξειδωτική βλάβη, παρεμβαίνοντας στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση, σε νευρο-ανοσοποιητικά και ενδοκρινικά συστήματα, στην κυτταρική διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό (συμπεριλαμβανομένων των βλαστοκυττάρων και των γαμετών), μστην μεταγραφή / μετάφραση DNA και την αναδίπλωση πρωτεϊνών. Εκτός από τις οξείες επιδράσεις, μέσω αυτών των μηχανισμών, η ατμοσφαιρική ρύπανση προωθεί ένα ευρύ φάσμα χρόνιων, μη μεταδοτικών ασθενειών τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά: διαταραχές του ανοσοποιητικού και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (ΔΕΠ-Υ και διαταραχές του φάσματος του αυτισμού), μεταβολικές διαταραχές (παχυσαρκία, διαβήτης τύπου 1 και τύπου 2) και νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Alzheimer και Parkinson) και καρκίνο. Η επιβάρυνση από όλες αυτές τις ασθένειες αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως. Οι γενετικοί παράγοντες έχουν περιορισμένο αντίκτυπο σε αυτήν την επιδημιολογική μετάβαση, ενώ έναν βασικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν πρώιμες επιγενετικές παραλλαγές που προκαλούνται από το περιβάλλον (μεθυλίωση του DNA, ακετυλίωση / αποακετυλίωση ιστών, μη κωδικοποιημένα microRNAs) που οδηγούν σε αλλοιωμένο εμβρυϊκό προγραμματισμό και μετάδοση κινδύνου για τις επόμενες γενιές. Η ικανότητα των κοινών και ευρέως διαδεδομένων ατμοσφαιρικών ρύπων να παρεμβαίνουν στην επιγενετική ρύθμιση των κυττάρων και με τον εμβρυϊκό προγραμματισμό έχει αποδειχθεί. Από την άλλη πλευρά, η αυξανόμενη γνώση τις επιπτώσεις της ρύπανσης στην υγεία και τους

σχετικούς παθογόνους μηχανισμούς θα μπορούσε να συμβάλει στην εφαρμογή πρωτογενών μέτρων πρόληψης (ιδίως με στόχο την προστασία της εγκυμοσύνης και της περιγεννητικής περιόδου), με στόχο τη μείωση της αυξανόμενης επίπτωσης χρόνιων ασθενειών και του κόστους για την δημόσια υγεία (Burgio & Ciaula, 2018).

Διατροφή

Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στο ρόλο των τροφίμων και ειδικά στις πρόσθετες ουσίες που περιέχουν, στα τεχνητά χρώματα, τις αλλεργίες σε τρόφιμα και στην επεξεργασμένη ζάχαρη, για να βρεθεί αν έχουν αιτιώδη σχέση με τη ΔΕΠ-Υ

Η κατανάλωση τροφικών προσθέτων και σουκρόζης, η έλλειψη Ω3 λιπαρών οξέων, η έλλειψη σιδήρου / ψευδαργύρου / ιωδίου, οι τροφικές αλλεργίες, η δυσανεξία στη γλουτένη, η λήψη αυξημένης ποσότητας καλίου φαίνεται να επηρεάζουν την εκδήλωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠ-Υ (Millichap, 2010; Nigg, 2006).

Παρόλα αυτά, η επιστημονική έρευνα δεν έχει υποστηρίξει αυτές τις υποθέσεις αν και ένα μικρό υποσύνολο των παιδιών έχει βρεθεί ότι είναι ευαίσθητο σε συγκεκριμένες τεχνητές γεύσεις και συντηρητικά (Dengate & Ruben, 2002, Bateman et al., 2004, Schab & Trinh, 2004) ή παρουσιάζουν αλλεργίες σε τρόφιμα που τους προκαλούν προβλήματα συμπεριφοράς, χωρίς ωστόσο να προκαλούν ΔΕΠ-Υ (Schmidt et al., 1997).

Η χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης από της μητέρες συνδέεται με την υπερκινητικότητα των απογόνων (Schlotz et al., 2010). Το φυλλικό οξύ ή φολικό οξύ, ευρέως γνωστό και ως βιταμίνη B9, είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη που ανήκει στην οικογένεια των βιταμινών του συμπλέγματος Β. Το ανθρώπινο σώμα δεν είναι σε θέση να συνθέσει φυλλικό οξύ, επομένως, η επάρκεια του στον οργανισμό εξαρτάται αποκλειστικά από την διατροφή ή, σε κάποιες περιπτώσεις, από τη χρήση συμπληρωμάτων. Το φυλλικό οξύ είναι αναγκαίο για τη σύνθεση, τη διόρθωση και τη λειτουργία του DNA και του RNA. Αρά το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητο κυρίως σε ιστούς που πολλαπλασιάζονται γρήγορα όπως ο αιμοποιητικός ιστός, και ιστοί των εμβρύων, όπως ο νευρικός ιστός.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε δυσπλασία του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου. Μπορεί δηλαδή, να οδηγήσει σε ανωμαλίες στο νευρικό σωλήνα, όπως η διασχιδής ράχη, οι δυσμορφίες του εγκεφάλου ή του κρανίου. Μια δίαιτα που στερείται φολικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να προκαλέσει επίσης υπομεθυλίωση σε ολόκληρο το γονιδίωμα και να αυξήσει την ευαισθησία σε πολυάριθμες καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ΔΕΠ-Υ. Σε μια μελέτη σε πειραματόζωα, έχει αποδειχθεί ότι οι απόγονοι ποντικών που έλαβαν δίαιτα με ανεπαρκή σε φυλλικό οξύ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ανέπτυξαν υπερδραστηριότητα (Vucetic et al., 2010).

Άγχος

Το γονικό άγχος είναι γνωστό ότι επηρεάζει τη συναισθηματική και συμπεριφορική ανάπτυξη των απογόνων. Για παράδειγμα, μελέτες δείχνουν ότι η μητρική μετατραυματική

διαταραχή στρες (PTSD) μπορεί να μεταδοθεί στις επόμενες γενιές (Yehuda & Bierer, 2008) και σχετίζεται με δυσλειτουργία νευροβιολογικών συστημάτων του άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων (McGowan, 2013). Το άγχος εμπλέκεται στην εκδήλωση ψυχικών διαταραχών (Reed, 2012), η διαταραχή προσκόλλησης μητέρας-βρέφους (Hairston et al., 2011).

Η μητρική φροντίδα (Champagne & Curley, 2009), ο μητρικός αποχωρισμός (Lewis, Staudinger, Scheck, & Olive, 2013), η κατάθλιψη και το πατρικό άγχος (Rodgers, Morgan, Bronson, Revello, & Bale, 2013), είναι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν το επιγενετικό προφίλ των απογόνων. Ο πιο σημαντικός επιγενετικός μηχανισμός του στρες δρα μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ). Είναι γνωστό ότι οι αλλαγές στα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών επηρεάζουν τον άξονα ΥΥΕ, και μεταβάλλουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου του εμβρύου. Αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το γονίδιο του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (GR) (Nr3c1) μεταβάλλει τη μεθυλίωση του DNA και την έκφραση του γονιδίου μετά από προγεννητική έκθεση στο στρες (Hompes et al., 2013).

Πιο πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι οι παράγοντες που πιθανόν ευθύνονται για την εμφάνιση ψυχοπαθολογικών προβλημάτων καθώς και για την αναστολή διαφόρων λειτουργιών στα παιδιά είναι η ενδοοικογενειακή δυσφορία, η δυσλειτουργία της οικογένειας, το χαμηλό κοινωνικό επίπεδο, η χρόνια διαμάχη εντός της οικογένειας και η έκθεση των παιδιών σε ψυχοπαθολογικά προβλήματα της μητέρας (Burt et al., 2003 στο Δημητρίου, Μ., 2001). Μάλιστα οι Johnston και Mash (2001) θεωρούν ότι τα παιδιά που έχουν γενετική προδιάθεση θα εκδηλώσουν τη διαταραχή όταν βρεθούν μέσα σε ένα χαοτικό οικογενειακό περιβάλλον.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και κυρίως στη πορεία της ΔΕΠ-Υ. Η καλύτερη απόδειξη της επιρροής των περιβαλλοντικών συνθηκών στη ΔΕΠ-Υ έρχεται από τις μελέτες παρέμβασης, οι οποίες καταδεικνύουν ότι η μείωση των υπερκινητικών συμπτωμάτων στα παιδιά επιτυγχάνεται με την εκπαίδευση των γονέων για αλλαγή της γονεϊκής συμπεριφοράς (Sonuga – Barke et al., 2001, Bor et al., 2002 στο Σιαπάτη, Σ., 2007).

Πρώιμη Εμπειρία

Τα πρόσφατα δεδομένα από τη βασική έρευνα καταρρίπτουν την υπόθεση της στατικότητας του DNA (τουλάχιστον σε μετα-μιτωτικά κύτταρα, όπως είναι οι νευρώνες) (Pigliucci, 2010), και πλέον αναδεικνύεται και πειραματικά η επιγενετική επίδραση της πρώιμης εμπειρίας στην μορφολογική και λειτουργική ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, καθώς το γονιδίωμα προσαρμόζεται στο μεταβαλλόμενο περιβάλλον. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της πρώιμης εμπειρίας αντανακλούν επιγενετικές τροποποιήσεις στην έκφραση γονιδίων μέσω των μηχανισμών της μεθυλίωσης του DNA και της ακετυλίωσης (μεταξύ άλλων μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων) των ιστονών³, οι οποίες έχουν συχνά συσχετισθεί με συμπεριφορικές μεταβολές (McClelland, Korosi, Cope, Ivy, & Baram, 2011.). Πληθώρα δεδομένων (π.χ. McGowan, et al., 2011. Murgatroyd et al., 2010. Roth, et al., 2009. Szyf et al., 2005. Weaver et al., 2004. Weaver, Meaney, & Szyf, 2006. Weaver, Szyf, & Meaney, 2002) φανερώνουν ότι κυρίως κατά την πρώτη μεταγεννητική εβδομάδα, οι επιμύες είναι

εξαιρετικά δεκτικοί στην παροχή μητρικής φροντίδας, λόγω της έντονης πλαστικότητας της μεθυλίωσης. Αναλυτικότερα, η μειωμένη μητρική συμπεριφορά φροντίδας κατά τη πρώτη μεταγεννητική εβδομάδα διαταράσσει τις μετα-μεταφραστικές μοριακές διεργασίες (π.χ. ακετυλίωσης ιστονών και μεθυλίωσης του DNA), με αποτέλεσμα να επικρατεί χαμηλή έκφραση υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών (GR) στον ιππόκαμπο (Weaver, Szyf, & Meaney, 2002. Weaver, Meaney, & Szyf, 2006. Weaver et al., 2004. για ανασκόπηση βλ. McGowan et al., 2011. Meaney & Szyf, 2005. Szyf, Weaver, Champagne, Diorio, & Meaney, 2005. Weaver, 2009a) και στον μετωπιαίο φλοιό (π.χ. Ladd et al., 2004). Οι πρώιμες εμπειρίες με αναφορά στη σχέση μητέρας-νεογνού φαίνεται ότι επηρεάζουν ιδιαίτερα τη βιοφυσιολογική απόκριση του οργανισμού σε καταστάσεις στρες, καθώς και τη γνωστική και συναισθηματική συμπεριφορά τόσο άμεσα, (Litvin et al., 2010) όσο και μακροπρόθεσμα (π.χ. Aisa et al., 2007. 2008. Kalinichev, Easterling, Plotsky, & Holtzman, 2002. για ανασκοπήσεις βλ. Faturi et al., 2010. Macri & Würbel, 2006), αν και όχι πάντοτε γραμμικά. Ουσιαστικά, υποστηρίζεται ότι η μητρική συμπεριφορά φροντίδας «προγραμματίζει» τη δια βίου συμπεριφορική και φυσιοενδοκρινική λειτουργία, και την απόκριση στο στρες (Champagne, 2010. Champagne & Curley, 2009. Liu et al., 1997. McEwen et al., 2012. Meaney, 2010. Meaney & Szyf, 2005. Weaver, 2009b), και επηρεάζει ευρύτερα την φυσική και ψυχική υγεία (Lupien et al., 2009. Szyf, 2009).

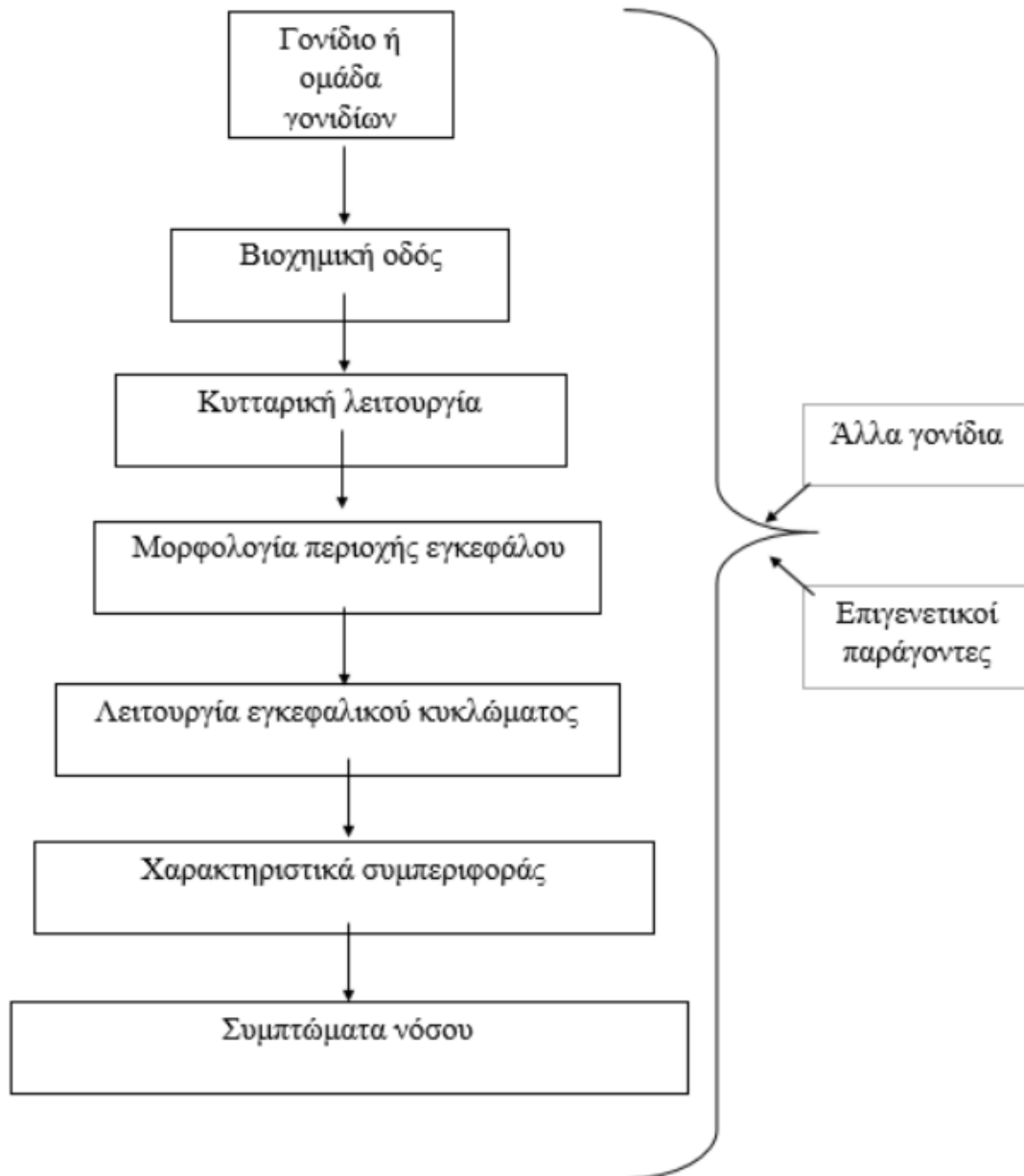
Μια διαχρονική μελέτη που διεξήχθη στη Βραζιλία από την Pires (2013) και τους συνεργάτες της προσπάθησε να συσχετίσει το οικογενειακό περιβάλλον και την εγκυμοσύνη με τη διάγνωση της ΔΕΠ-Υ. Αυτοί οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η οικογενειακή δυσλειτουργία, η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης για τις μητέρες, τα δυσμενή γεγονότα της ζωής και οι διαφωνίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζονταν με την εκδήλωση ΔΕΠ-Υ από το παιδί (Pires et al., 2013). Η ΔΕΠ-Υ συσχετίζεται συχνά με την έκθεση στη βία κατά την ενδομήτρια ζωή και την παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένης της ενδοοικογενειακής βίας (Webb et al., 2013). Η Class και οι συνεργάτες της (2014) διεξήγαγαν μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στην Ελβετία και διαπίστωσαν ότι η έκθεση των εγκύων σε άγχος κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αύξησε τον κίνδυνο για ΔΕΠ-Υ (Class et al., 2014).

Κάποια από τα στοιχεία για την επίδραση των πρώιμων εμπειριών στην ανάπτυξη του ανθρώπου προκύπτουν από κλινικές παρατηρήσεις και μελέτες που έχουν γίνει σε παιδιά που υφίστανται κακομεταχείριση (παραμέληση ή κακοποίηση). Ο Chugani (2001) ανέφερε ότι τα παιδιά που είχαν ζήσει σε ιδρύματα στη Ρουμανία είχαν σημαντικά ελλείμματα σε 70 δοκιμασίες που βασίζονταν στη λειτουργία του προμετωπιαίου λοβού, όπως σε δοκιμασίες προσοχής. Κι άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα παιδιά αυτά είχαν καθυστέρηση στην ανάπτυξη (Johnson et al., 1992), κινητικά, γλωσσικά και γνωσιακά ελλείμματα (Miller et al., 1995), υπερδραστηριότητα και διάσπαση προσοχής (Kreppner et al., 2001), διαταραχές στη δημιουργία δεσμού (O'Connor et al., 2000), αυτιστικού τύπου συμπεριφορές (Beckett et al., 2002), και δυσκολία στην κοινωνικοποίηση (Kaler et al., 1994). Αυτά τα ευρήματα συσχετίστηκαν με τη διάρκεια της παραμονής τους στο ιδρυματικό περιβάλλον (De Bellis, 2005).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της ΔΕΠ-Υ που αναφέρθηκαν παραπάνω λειτουργούν ως επιγενετικοί μηχανισμοί και παρεμβαίνουν στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, στην πλαστικότητα του εγκεφάλου και στη νευροαναπτυξιακή ρύθμιση (Arita & Costa, 2011) Ωστόσο, καμία μελέτη μέχρι σήμερα δεν μπόρεσε να

διαπιστώσει με ακρίβεια μια αιτιώδη γραμμική σχέση μεταξύ των προαναφερόμενων περιβαλλοντικών παραγόντων και της επακόλουθης εμφάνισης της ΔΕΠ-Υ. Στον άνθρωπο, η διερεύνηση αυτού του συνδέσμου περιπλέκεται από πολλούς περιοριστικούς περιορισμούς :

1. Η απομόνωση ενός μεμονωμένου περιβαλλοντικού παράγοντα κινδύνου είναι δύσκολη, καθώς συχνά συνυπάρχουν. Για παράδειγμα, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να συσχετιστεί και με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το στρες, το αλκοόλ και η λήψη γλυκοκορτικοειδών (Elia et al., 2012, Knorik et al., 2006, Rodriguez & Bohlin, 2005). Παρόλο που μερικές πρόσφατες έρευνες έχουν επικεντρωθεί στη μελέτη ενός μοναδικού παράγοντα (προγεννητική ανθυγιεινή διατροφή) προσπαθώντας να απομονώσουν άλλες μεταβλητές (αγχωτικά συμβάντα, χρήση ουσιών από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) (Cecil, Walton, & Barker, 2016, Rijlaarsdam et al., 2017), τα αποτελέσματα αυτών έχουν επικριθεί καθώς υπάρχουν μη ελεγχόμενοι παράγοντες οι οποίοι είναι αδύνατο να απομονωθούν (έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση) και οι οποίοι θα μπορούσαν να οδηγήσουν στις ίδιες τροποποιήσεις στη μεθυλίωση του DNA (Fluegge, 2017).
2. Εκτός από τη μελέτη ενός μεμονωμένου παράγοντα, ο χρόνος εμφάνισης της έκθεσης είναι επίσης σημαντικός για να ληφθεί υπόψη ο δυναμισμός της εγκεφαλικής ανάπτυξης, ο οποίος επηρεάζει τα νευροαναπτυξιακά αποτελέσματα (Olney, Farber, Wozniak, Jevtovic-Todorovic, & Economidou, 2000). Επομένως, οι επιγενετικές αλλαγές μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον χρόνο της έκθεσης καθιστώντας την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών πιο περίπλοκη
3. Πολλές επιγενετικές τροποποιήσεις τείνουν να είναι παροδικές και μπορεί να είναι αναστρέψιμες με την ηλικία (Weaver, 2011). Οι τρέχουσες μελέτες το λαμβάνουν αυτό υπόψη, διενεργώντας μοριακές αναλύσεις κατά τη γέννηση και τη προσχολική ή σχολική ηλικία και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των ατόμων (Rijlaarsdam et al., 2017). Ωστόσο, σε τέτοιες μελέτες, είναι πιο δύσκολο να αποδοθούν οι επιγενετικές τροποποιήσεις σε έναν συγκεκριμένο περιβαλλοντικό παράγοντα, δεδομένου του πλήθους των παραγόντων στους οποίους το άτομο εκτίθεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του το άτομο.
4. Τέλος, επειδή οι επιγενετικές αλλαγές μπορούν να κληρονομηθούν σε γενιές θηλαστικών, είναι δύσκολο να διακριθεί ποιες αποκτήθηκαν ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε έναν περιβαλλοντικό παράγοντα από εκείνους που κληρονομούσαν.



Σχήμα 8. Πηγή: Franke et al. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. Μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ. Η διαδρομή από το γονίδιο στην ασθένεια.

2.4.3. Αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, η αλληλεπίδραση γονιδίων- περιβάλλοντος καθορίζει την ευαισθησία ή την αντίδραση ενός ατόμου σε ένα γεγονός. Η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να πάρει πολλές μορφές. Η γενετική προδιάθεση μπορεί να επηρεάσει την ευαλωτότητα ενός ατόμου, διαφοροποιώντας την πιθανότητα να επηρεαστεί δυσμενώς από συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου (Nigg et al., 2010). Ενδέχεται επίσης να επηρεάσει την ατομική ευαισθησία σε παράγοντες κινδύνου ή σε προστατευτικούς, εφόσον εκτεθεί σε αυτούς (Coghill & Banaschewski,

2009). Επίσης, περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να συμβάλλουν στην εκδήλωση γενετικών επιδράσεων που διαφορετικά θα παρέμεναν σιωπηλές (Mill & Petronis, 2008).

Στα πλαίσια μελετών οι οποίες εστιάζουν στη διερεύνηση της επίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων για την εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ, έχει διαπιστωθεί ότι εξαρτάται από πολύπλοκους και πολυπαραγοντικούς αιτιολογικούς μηχανισμούς. Η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και οι επιγενετικές διαδικασίες, οδηγούν σε μεταβολές στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου και επηρεάζουν τη βιοχημεία του, με αποτέλεσμα την εκδήλωση των συμπτωμάτων ΔΕΠ-Υ σε ένα άτομο.

2.5. Νευροαπεικονιστικά Δεδομένα



Η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) είναι μια ακτινολογική μέθοδος απεικόνισης του εσωτερικού ενός οργανισμού. Θεωρείται μια πολύ σημαντική ιατρική εφαρμογή των τελευταίων χρόνων. Με την χρήση του μαγνητικού τομογράφου είναι δυνατή η λήψη πληροφοριών σχετικά με την βιοχημική κατάσταση των ιστών, με την μορφή εικόνων και φασμάτων. Σε σχέση με άλλες απεικονιστικές μεθόδους, οι οποίες βασίζονται στην ανίχνευση συγκεκριμένων ιχνηθετών με εξειδικευμένη δράση, η MRI προσφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία, καλύτερη διακριτική ικανότητα και μεγαλύτερη ευελιξία στην εφαρμογή, αφού οι ασθενείς δεν επιβαρύνονται με ιοντίζουσες ακτινοβολίες ή άλλες χημικές ουσίες. Η MRI, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της δομής του εγκεφάλου, επειδή οι διαφορετικές δομές μέσα σε αυτόν έχουν διαφορετικές μαγνητικές ιδιότητες. Επίσης η εφαρμογή της γεφυρώνει το χάσμα της ανατομικής απεικόνισης και της μοριακής απεικόνισης, καθώς προσφέρει την δυνατότητα απεικόνισης της λειτουργικής κατάστασης των ιστών. Η δυνατότητα εφαρμογής σε όλες σχεδόν τις ανατομικές περιοχές και η ραγδαία εξέλιξη της σχετικής τεχνολογίας υπόσχονται ταχύτερη, και περισσότερο έγκυρη διάγνωση σε σχέση με άλλες πιο πολύπλοκες και ακριβότερες διαγνωστικές μεθόδους. Παράλληλα, μια εφαρμογή της MRI, η λειτουργική μαγνητική τομογραφία, (functional-MRI, fMRI), χρησιμοποιείται για τη μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας και βασίζεται στο γεγονός ότι οι μαγνητικές ιδιότητες αλλάζουν στο αίμα ανάλογα με την ποσότητα του οξυγόνου που περιέχει. Αυτή εξαρτάται από το επίπεδο της δραστηριότητας μιας περιοχής του εγκεφάλου.

Μειονέκτημα της χρήσης Μαγνητικής τομογραφίας στα παιδιά είναι ότι απαιτεί από το άτομο να βρίσκεται ακίνητο εντός ενός κλειστού θαλάμου σάρωσης, ότι χρησιμοποιεί ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο που μπορεί να είναι εξαιρετικά θορυβώδες, με συνέπεια να απαιτούνται ωτοασπίδες για την προστασία της ακοής. Επομένως, η εξέταση του παιδιού με MRI απαιτεί συνήθως γενική αναισθησία.

Μελέτες Νευροαπεικόνισης

Έρευνες με λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου (fMRI) ανακάλυψαν ανωμαλίες στους προμετωπιαίους λοβούς των ατόμων με ΔΕΠ-Υ, ενώ έρευνες με MRI έδειξαν ασυμμετρία στη δομή του ημισφαιρίου (Pavlidis & Giannouli, 2014). Έχει φανεί ότι ο όγκος του εγκεφάλου των παιδιών με ΔΕΠ-Υ είναι μικρότερος κατά 3,2%, σε σχέση με τα τυπικώς αναπτυσσόμενα παιδιά τόσο στη παιδική όσο και στην ενήλικη ζωή (Krain & Castellanos, 2006). Ο μικρότερος όγκος του εγκεφάλου σχετίζεται με σοβαρότερα συμπτώματα ΔΕΠ-Υ, για παράδειγμα, μικρότερος συνολικός όγκος εγκεφάλου συνδέεται με μεγαλύτερα προβλήματα προσοχής, και μικρότερος όγκος της πρόσθιας κατώτερης υπόφυσης συνδέεται με τη γενική λειτουργία και με συμπτώματα άγχους- κατάθλιψης. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις μιας δυσλειτουργίας των προμετωπιαίων εγκεφαλικών περιοχών (βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα, υποπεριοχές της υπόφυσης και της παρεγκεφαλίδας). Τέλος όσον αφορά την εγκεφαλική λειτουργία των παιδιών με ΔΕΠ-Υ εξάγεται το συμπέρασμα ότι υπάρχει μια δυσλειτουργία στα μετωπιαία – υποφλοιώδη κυκλώματα (κερκοφόρος πυρήνας, κέλυφος και ωχρά σφαίρα) ¹ (Sjowall, D., 2014)

Πολλές υποπεριοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων του μετωπιαίου και βρεγματικού φλοιού, των βασικών γαγγλίων, της παρεγκεφαλίδας, του ιππόκαμπου και του μεσολόβιου βρέθηκαν επηρεασμένα στα άτομα με ΔΕΠ-Υ (Giedd, JN, 2010). Μια λεπτομερής ανασκόπηση αυτών των δομών δείχνει ότι οι διάχυτες και πιο συγκεκριμένες μεταβολές στις δομές του εγκεφάλου και στα νευρωνικά δίκτυα οδηγούν ενδεχομένως στα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ και σε συγκεκριμένους εγκεφαλικούς φαινότυπους (Makris, N., 2009). Για παράδειγμα, μελέτη με χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας σε παιδιά και εφήβους με ΔΕΠ-Υ έδειξε μειωμένη συνδεσιμότητα στο δίκτυο μετωπιαίου λοβός-ραβδωτό σώμα-βρεγματικός λοβός- παρεγκεφαλίδα (Rubia, K., 2010).

Ολοένα και περισσότερες έρευνες αποδεικνύουν την εμπλοκή του δικτύου του μετωπιαίου λοβού, ως πιθανό παράγοντα συμβολής στην παθοφυσιολογία της ΔΕΠ-Υ. Το δίκτυο αυτό περιλαμβάνει τον πλευρικό προμετωπιαίο φλοιό, το ραχιαίο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος. Σε ασθενείς με ΔΕΠ-Υ παρατηρήθηκαν μειώσεις του συνολικού όγκου του εγκεφάλου, του προμετωπιαίου φλοιού, των βασικών γαγγλίων (ραβδωτό σώμα), του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, και της παρεγκεφαλίδας (Bush, G. 2011). Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου ήταν μικρότερος κατά 3% έως 8% τόσο στα παιδιά, όσο και στους ενήλικες με ΔΕΠ-Υ σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, ιδιαίτερα στο δεξί εγκεφαλικό ημισφαίριο (Carmona et al., 2005, Castellanos et al., 2002). Ωστόσο, ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό κριτήριο για τη ΔΕΠ-Υ. Ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων, ακόμη κι αν αυτά έχουν την ίδια ηλικία, φύλο, ύψος και βάρος, και επομένως χρειάζονται μεγάλα δείγματα για να δούμε τις διαφορές. Επίσης, πρέπει κανείς να λάβει υπόψη ότι η ΔΕΠ-Υ είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Ως εκ τούτου, ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου δεν θα πρέπει απαραίτητα να λαμβάνεται ως παθολογικό σημάδι της ΔΕΠ-Υ, αλλά ως αντανάκλαση μιας καθυστέρησης των αναπτυξιακών διαδικασιών όπως, της μυελοποίησης ή του συναπτικού κλαδέματος.

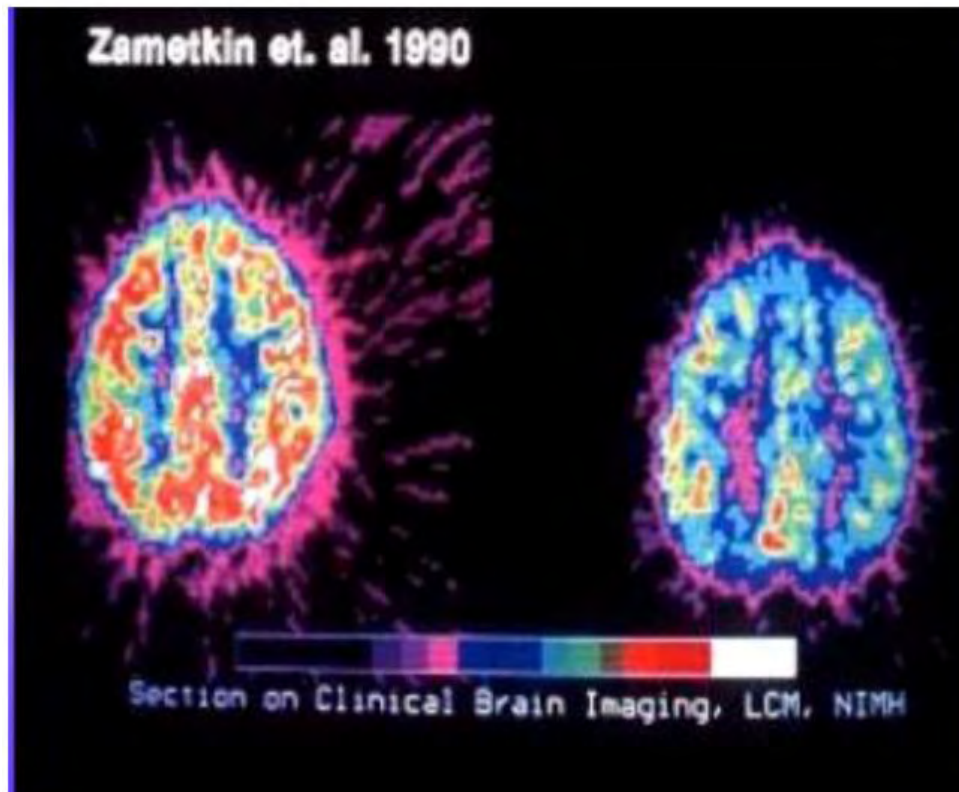
¹ Υποφλοιώδεις δομές, οι οποίες αποτελούν μέρος του νευρικού συστήματος που καθορίζουν τον έλεγχο της κίνησης, την εκτελεστική λειτουργία και τη συστολή στη συμπεριφορά.

Από τις πρώτες περιοχές που εξετάστηκαν ήταν αυτές των δεξιών και αριστερών κροταφικών λοβών, οι οποίοι σχετίζονται με την οπτική και ακουστική διάκριση. Οι σχετικές έρευνες έδειξαν ότι ο όγκος των κροταφικών λοβών σε ορισμένα παιδιά με ΔΕΠ-Υ είναι μικρότερος σε σχέση με τα τυπικώς αναπτυσσόμενα παιδιά (Frodol, T., Skokauskas, N. 2012). Σύντομα όμως αναδείχθηκαν κι άλλες εγκεφαλικές περιοχές που έφεραν αλλοιώσεις, όπως περιοχές της παρεγκεφαλίδας και των βρεγματικών λοβών, τα βασικά γάγγλια και το μεσολόβιο (Kaplan & Stevens, 2002, Valera, Faraone, Murray, & Seidman, 2007).

Μελέτες νευροαπεικόνισης έχουν επίσης αναφέρει μειωμένους όγκους της λευκής ουσίας. Στη λευκή ουσία γίνεται η μεταφορά πληροφοριών από τον εγκέφαλο προς το νωτιαίο μυελό και αντίστροφα, καθώς και μεταξύ των διαφόρων επιπέδων του νωτιαίου μυελού. Οι ερευνητές κατέδειξαν μια ανώμαλη εξέλιξη της λευκής ουσίας σε διακριτές περιοχές του φλοιού που είχαν προηγουμένως αποδειχθεί δυσλειτουργικές ή υποδραστικές με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) σε άτομα με ΔΕΠ-Υ. Με τη χρήση μιας σύγχρονης τεχνικής εγκεφαλικής απεικόνισης, της Απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging-DTI), έχει καταστεί δυνατή η μελέτη των ανωμαλιών στη μικροδομή της λευκής ουσίας. Αυτές οι μικροδομικές ανωμαλίες στη λευκή ουσία, οι οποίες μπορούν να εντοπισθούν από την ηλικία των 7 χρόνων, μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραγμένη επικοινωνία μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών, η οποία καταλήγει στην εκδήλωση των συμπτωμάτων της ΔΕΠ-Υ (Nagel, 2011).

Ο Pliszka και οι συνεργάτες του (2006, 2008) χρησιμοποιώντας fMRI έδειξαν σημαντικές διαφορές των παιδιών με ΔΕΠ-Υ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι μελέτες αυτές έδειξαν μια τάση ενεργοποίησης της έλικας του προσαγωγίου σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ που έλαβαν διεγερτικά, σε αντίθεση με αυτά που δεν έλαβαν. Ο προμετωπιαίος φλοιός και η έλικα του προσαγωγίου είναι οι περιοχές εκείνες του εγκεφάλου που ασκούν ανασταλτικό έλεγχο στη συμπεριφορά. Οι παραπάνω έρευνες διαπίστωσαν ότι η έλικα του προσαγωγίου έχει τάση αύξησης τους μεγέθους της σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ, που έλαβαν διεγερτικά (μεθυλφενιδάτη) για την αντιμετώπιση της ΔΕΠ-Υ, σε σχέση με αυτά που δεν έλαβαν. Οι διαφορές αυτές πιθανόν εξηγούν τη λειτουργική βελτίωση που προκαλούν τα διεγερτικά.

Ακόμα, νευροαπεικονιστικά ευρήματα καταδεικνύουν μειωμένο όγκο του φακοειδούς πυρήνα, του μεσολοβίου, της παρεγκεφαλίδας, των δεξιών μετωπιαίων περιοχών και αυξημένο ρυθμό λέπτυνσης του φλοιού (Pehlivanidis, et al., 2012). Άλλα παθολογικά ευρήματα αφορούν τον διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης στις προμετωπιαίες και προκινητικές περιοχές του μετωπιαίου λοβού (Zametkin, Nordahl, Gross, Kinf, Semple, Rumsey, et al., 1990, όπως αναφέρεται σε Pehlivanidis, et al., 2012), καθώς και υπολειτουργία σε προμετωπιαίες και ραβδωτές περιοχές παιδιών και ενηλίκων με ΔΕΠ-Υ (Amen, Hanks, Prunella, 2008, όπως αναφέρεται σε Pehlivanidis, et al., 2012).



Εικόνα 3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, όπου παρουσιάζεται ο μειωμένος ρυθμός μεταβολισμού της γλυκόζης ενός ατόμου με ΔΕΠ-Υ (αριστερά). Πηγή : Zemetkin et al. (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset.

Οι Sripada, Kesslel και Angstadt (2014), έκαναν λόγο για καθυστερήσεις στην ωρίμανση της αναπτυσσόμενης λειτουργικής αρχιτεκτονικής του εγκεφάλου. Διαπίστωσαν μια σημαντική καθυστέρηση στην ωρίμανση τόσο εντός του Δικτύου Κατάστασης Ηρεμίας (Default Mode Network, DMN), όσο και στη διασύνδεση του DMN με τα δύο δίκτυα προσοχής που εδρεύουν στο πρόσθιο βρεγματικό δίκτυο (Frontoparietal Network) και στο κοιλιακό δίκτυο προσοχής (Ventral attention network, VAN), εμπλέκοντας τις δεξιές έξω προμετωπιαίες περιοχές (right lateralized prefrontal regions) και την πρόσθια νησίδα του Reil (anterior insula), αντίστοιχα. Ο ανεπαρκής έλεγχος του DMN, που εμφανίζουν τα άτομα με ΔΕΠ-Υ, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην προσοχή, διάσπαση (Sripada, et al., 2014), και μεγάλη διακύμανση στην επίδοση κατά την εκτέλεση καθηκόντων (Castellanos, et al., 2005). Η καθυστερημένη διασύνδεση ανάμεσα στο DMN και στο VAN, φαίνεται να σχετίζεται με τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν τα άτομα με ΔΕΠ-Υ στον εντοπισμό ερεθισμάτων στο εξωτερικό περιβάλλον (Sripada, et al., 2014).

Σύμφωνα με τους Passarotti & Pavuluri (2011), η παρορμητικότητα, κύριο χαρακτηριστικό των ατόμων με ΔΕΠ-Υ, οφείλεται περισσότερο σε γνωστικά ελλείμματα. Προκαλείται από μια προβληματική αλληλεπίδραση ανάμεσα στο ραχιαίο μετωποραβδωτό κύκλωμα, υπεύθυνο για τη ρύθμιση της συμπεριφοράς και το κοιλιακό μετωποραβδωτό κύκλωμα, το οποίο εμπλέκεται σε διαδικασίες ανταμοιβής και στο συναίσθημα. Τα άτομα με ΔΕΠ-Υ παρουσιάζουν ελλείμματα στην αναστολή και την αυτορρύθμιση του συναισθήματος,

αδυνατούν να θέσουν υπο έλεγχο τη συμπεριφορά τους, πιθανόν λόγω ελλειμματικής σύνδεσης μεταξύ συμπεριφορικής αναστολής και ρύθμισης του συναισθήματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

3. ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ

Ο όρος «συννοσηρότητα» αναφέρεται, ως γνωστόν, στην ύπαρξη ή τη συνύπαρξη μιας ή περισσοτέρων διαταραχών με μια άλλη κυρίαρχη διαταραχή. Δίνεται από τους ερευνητές όλο και μεγαλύτερο επιστημονικό ενδιαφέρον, διότι η συννοσηρότητα επηρεάζει, αφενός την ασφαλή και έγκυρη διάγνωση και αφετέρου την αποτελεσματική αξιολόγηση και αντιμετώπιση του προβλήματος. Αυτό γίνεται διότι κάποια συμπτώματα της βασικής διαταραχής επικαλύπτονται από κάποια άλλα της συνυπάρχουσας διαταραχής ή κάποια συμπτώματα γίνονται περισσότερο εμφανή εξαιτίας κάποιας ιδιαίτερης κατάστασης (οικογενειακό περιβάλλον, γνωστικό προφίλ, γενετικές/βιολογικές ευαισθησίες). Σε κάποιες περιπτώσεις, η μία διαταραχή αποτελεί τη βάση για την εκδήλωση μιας άλλης και σε κάποιες άλλες δύο ή περισσότερες διαταραχές βασίζονται στους ίδιους αιτιολογικούς παράγοντες. Η συννοσηρότητα είναι δυνατό να γίνει αιτία για υποκατηγοριοποίηση μέσα στην ίδια τη διαταραχή. Λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω κινδύνους για την ορθότητα της διάγνωσης, με την ύπαρξη πρωτογενών και δευτερογενών συμπτωμάτων, διαφαίνεται και ο τρόπος με τον οποίο η συννοσηρότητα επηρεάζει τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠ-Υ και την έκβασή της κατά την ενήλικη ζωή του ατόμου.

Πίνακας 3. Συννοσηρότητα ΔΕΠ-Υ. Πηγή: Νησιώτου, Ι. & Βλάχος, Φ. (2015) Νευροαναπτυξιακές διαταραχές: Συννοσηρότητα ή κοινή βιολογική βάση; Παιδοψυχιατρική. Τροποποιημένο.

Συννοσηρότητα ΔΕΠ-Υ	
ΔΕΠ-Υ – Δυσπραξία	30 – 50%
ΔΕΠ-Υ - Δυσλεξία	50%
ΔΕΠ-Υ- Αυτισμός	20- 50%
ΔΕΠ-Υ- Ε.Γ.Δ	45%

Η διάγνωση ΔΕΠ-Υ χωρίς συνύπαρξη κάποιας άλλης διαταραχής είναι μάλλον η εξαίρεση, παρά ο κανόνας στην κλινική πράξη (Kadesjo & Gillberg, 2001). Υπολογίζεται ότι το 60-100% των παιδιών με ΔΕΠ-Υ εμφανίζουν επίσης μία ή περισσότερες συνυπάρχουσες διαταραχές (Gillberg et al., 2004), αν και συχνά δεν υπάρχει ομοφωνία κατά πόσον οι συνυπάρχουσες διαταραχές αντιπροσωπεύουν διαφορετικές μορφές της ίδιας πρωταρχικής κατάστασης ή είναι ανεξάρτητες καταστάσεις. Η Διαταραχή Διαγωγής (ΔΔ), η Εναντιωτική Προκλητική Διαταραχή (ΕΠΔ), η Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή (ΙΔΨ), οι Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος (ΔΑΦ), το σύνδρομο Tourette είναι οι διαταραχές που συνυπάρχουν συχνότερα με τη ΔΕΠ-Υ.

Πίνακας 4 και 5. Μοριακή βάση της συννοσηρότητας της ΔΕΠ-Υ: γονίδια και χρωμοσωμικοί τόποι «υποψήφια» για ΔΕΠ-Υ, τα οποία είναι συγχρόνως «υποψήφια» και για άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Πηγή: Νησιώτου, Ι. & Βλάχος, Φ. (2015) Νευροαναπτυξιακές διαταραχές: Συννοσηρότητα ή κοινή βιολογική βάση; *Παιδοψυχιατρική*. Τροποποιημένο.

Γονίδια «υποψήφια» για ΔΕΠ-Υ	Δυσλεξία	Ε.Γ.Δ.	Αυτισμός	Δυσπραξία
DYX8 - KIAA0319L (1p36-p34)	+	+		
ADRA2B (chr. 2)				
DYX5 - ROBO1 (3p12-q13)	+		+	
RDD5 (4p16.13)				
ADHD4 - DAT1 (5p13)			+	
DYX2 - DCDC2 KIAA0319 (6P22)	+			
ADHD3 – 5-HT1B (6q11-6q13)	DYX4		+	
CNTNAP2 (7q31.2-q32.3)		+	+	
DBH (9q33-34)			+	SPCH1 FOXP2
ADRA2A (10q23-25)	+			+
DRD4 (11p15.5)	DYX7			+
DYX1 - DYX1C1 (15q21)	+		+	

ADHD1				
ADHD2 (17p11)			+	

Πίνακας 5.

Χρωμοσωμικοί τόποι (loci) «υποψήφιοι» για ΔΕΠ-Υ	Δυσλεξία	Ε.Γ.Δ.	Αυτισμός	Δυσπραξία
2q22-35	+		+	
4q12-13	+			
14q32	+			+
17q22	+			
20q11	+			

3.1. ΔΕΠ-Υ και Ειδικές Μαθησιακές Διαταραχές

Ο όρος Μαθησιακές Διαταραχές (ή Ειδικές Μαθησιακές Δυσκολίες) αναφέρεται σε μία ομάδα εγγενών διαταραχών που δυσχεραίνουν τη διαδικασία της μάθησης και μπορεί να αφορούν έναν ή και περισσότερους τομείς μαθησιακής λειτουργικότητας. Ανάλογα με τον μαθησιακό τομέα στον οποίο παρατηρείται η έκπτωση της λειτουργικότητας, οι μαθησιακές διαταραχές μπορεί να αφορούν στην ανάγνωση, στα μαθηματικά και στη γραπτή έκφραση. Η διαφορά με τις γενικευμένες μαθησιακές δυσκολίες είναι πως στην περίπτωση των γενικευμένων μαθησιακών δυσκολιών οι δυσκολίες της μάθησης αποτελούν δευτερογενές σύμπτωμα άλλης δυσκολίας ή διαταραχής.

Η υψηλή συννοσηρότητα των Ε.Μ.Δ. και της ΔΕΠ-Υ οδήγησαν πολλούς ερευνητές στη διατύπωση της υπόθεσης πως η ΔΕΠ-Υ και οι Ε.Μ.Δ., εν μέρει τουλάχιστον, έχουν κοινό αιτιολογικό μηχανισμό. Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να έχει νευρολογικό υπόστρωμα και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από γενετικούς παράγοντες (Eden & Vaidya, 2008). Η υπόθεση βρίσκει στήριξη σε έρευνες οι οποίες έχουν εντοπίσει ελλείμματα σε κοινούς γνωστικούς μηχανισμούς, όπως την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, τη μνήμη εργασίας και τη λειτουργία της προσοχής, αλλά και γενετικούς παράγοντες ανάμεσα στη Ε.Μ.Δ. και στην Απρόσεκτη Παρουσία της ΔΕΠ-Υ (Boada, Willcutt, & Pennington, 2012, Pham & Hasson, 2014, Rosenberg, Pennington, Willcutt, & Olson, 2012).

3.2. ΔΕΠ-Υ και Νοητική Υστέρηση

Στο DSM-5, η «νοητική υστέρηση» έχει ένα νέο όνομα: «νοητική αναπηρία (νοητική αναπτυξιακή διαταραχή)». Η μεταβολή αυτή οφείλεται σε μια απαίτηση των κλινικών γιατρών, του κοινού και των ομάδων υποστήριξης για αποστιγματοποίηση των παιδιών με Νοητική Αναπηρία.

Τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ συνήθως υστερούν στα τυπικά και συνηθισμένα τεστ νοημοσύνης (Αποστολοπούλου, 2009). Η επίδοσή τους σε σταθμισμένα τεστ νοημοσύνης φαίνεται ότι υστερεί κατά 7-15 μονάδες από το μέσο όρο των τυπικώς αναπτυσσόμενων παιδιών αντίστοιχης ηλικίας (Faraone et al., 1993). Πολλοί ειδικοί αμφισβητούν την εγκυρότητα της διάγνωσης της ΔΕΠ-Υ στα άτομα με Νοητική Αναπηρία και υποστηρίζουν πως τα συμπτώματα απροσεξίας, υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας των ατόμων αυτών δεν δικαιολογούν τη διάγνωση της ΔΕΠ-Υ, αλλά αποτελούν δευτερογενή προβλήματα της νοητικής ανεπάρκειας (Rutter et al., 2008).

Οι διαφορές που παρατηρούνται στις μονάδες καταμέτρησης μπορεί να οφείλονται επίσης στην αδυναμία των παιδιών με ΔΕΠ-Υ να εστιάσουν την προσοχή τους σε μια συγκεκριμένη δραστηριότητα για πολύ ώρα ή και σχολικές ελλείψεις που έχουν αυτά τα παιδιά.

3.3. ΔΕΠ-Υ και Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος

Η ΔΕΠ-Υ είναι μια από τις πιο συχνές νευροαναπτυξιακές διαταραχές με κύριο χαρακτηριστικό την ανικανότητα συγκέντρωσης της προσοχής και την αδυναμία αυτοελέγχου. Οι ΔΑΦ είναι διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές, με κύριο εκπρόσωπο την αυτιστική διαταραχή. Στο διαγνωστικό εγχειρίδιο DSM-V, η διάγνωση της ΔΕΠ-Υ αποκλείει τη διάγνωση των ΔΑΦ και το αντίστροφο, ενώ τα συμπτώματα διαταραχής της προσοχής σε άτομα με ΔΑΦ θεωρείται ότι αποτελούν εκδηλώσεις του αυτισμού (APA, 2000). Οι ΔΑΦ και η ΔΕΠ-Υ παρουσιάζουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά, όπως ελλειμματική προσοχή, υπερδραστηριότητα, προβλήματα συμπεριφοράς και ελλείψεις κοινωνικές δεξιότητες (APA 2000; Mayes & Calhoun, 2004, 2007, 2011). Πολλά παιδιά με ΔΕΠ-Υ έχουν σημαντικές δυσκολίες στον κοινωνικό τομέα και πολλά παιδιά με ΔΑΦ έχουν δυσκολίες στη συγκέντρωση της προσοχής τους και στον αυτοέλεγχο, ενώ η κλινική εικόνα κάποιων παιδιών δεν δικαιολογείται επαρκώς, ούτε από τα κριτήρια διάγνωσης της ΔΕΠ-Υ ούτε από τα κριτήρια διάγνωσης των ΔΑΦ (Hartley et al., 2009). Ερευνητές και κλινικοί θεωρούν ότι μερικές από τις πιο σταθερές συμπεριφορές που παρατηρούνται στα άτομα με ΔΑΦ υψηλής λειτουργικότητας και δεν συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια αυτών των δύο διαταραχών, είναι κεντρικά χαρακτηριστικά νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως η ΔΕΠ-Υ.

Λόγω της ύπαρξης συμπτωμάτων ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητας και κοινωνικών αποκλίσεων και στις δύο διαταραχές, σε σημαντικό ποσοστό παιδιών με ΔΑΦ δίνεται λανθασμένη διάγνωση ΔΕΠ-Υ, με αποτέλεσμα να καθυστερεί η αντιμετώπιση (Harley et al. 2009).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συννοσηρότητα ΔΕΠ-Υ και ΔΑΦ διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη (Holtmann et al., 2007; Keen & Ward, 2004; Sinzig et al., 2009). Για παράδειγμα, ο Rommelse και οι συνεργάτες του (2010) υποστηρίζουν ότι 20-50 % των παιδιών με ΔΕΠ-Υ πληρούν τα κριτήρια και για τη διάγνωση της ΔΑΦ, ενώ 30- 80 % των παιδιών με ΔΑΦ πληρούν τα κριτήρια και για τη διάγνωση της ΔΕΠ-Υ. Σημαντική είναι η διαπίστωση ότι τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά συμπτωμάτων αυτισμού σε σύγκριση με τα τυπικώς αναπτυσσόμενα παιδιά, αλλά και με τα παιδιά που παρουσιάζουν ψυχιατρικές διαταραχές (Nijmeijer et al., 2009).

Οι απόψεις σχετικά με την παρουσία των κυρίαρχων συμπτωμάτων των ΔΑΦ στη ΔΕΠ-Υ δίστανται. Τρεις μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ παιδιών με ΔΑΦ και παιδιών με ΔΕΠ-Υ ως προς τα αυτιστικά συμπτώματα (Hartley & Sikora, 2009; Hattori et al., 2006; Koyama et al., 2006).

Σύμφωνα με μια άλλη εκδοχή, ο φαινότυπος της μιας διαταραχής μπορεί να μοιάζει με το φαινότυπο της άλλης (Banaschewski et al., 2007). Αυτό σημαίνει ότι κάτω από ορισμένες περιβαλλοντικές συνθήκες, ένα άτομο μπορεί να μοιάζει με κάποιο άλλο. Ο φαινότυπος όμως καθορίζεται από τον γονότυπο. Με άλλα λόγια, ένα παιδί με ισχυρή γενετική προδιάθεση για την εκδήλωση ΔΕΠ-Υ, το οποίο μεγαλώνει σε μια παράξενη άκαμπτη οικογένεια με περιορισμένη ενσυναίσθηση, μπορεί να εκδηλώσει το φαινότυπο της ΔΕΠ-Υ με βάση το γονότυπο και το φαινότυπο των ΔΑΦ, εξαιτίας των ειδικών περιβαλλοντικών συνθηκών.

Όλο και πιο πολλές έρευνες δείχνουν συνύπαρξη ΔΕΠ-Υ και αυτισμού, λόγω οργανικών δυσλειτουργιών του άξονα «μετωπιαίου λοβού- βασικών γαγγλίων». Ακόμη κατά τους Gillbert και Billstedt, ο αυτισμός συνυπάρχει με διαταραχές κινητικού συντονισμού και αντίληψης, προσοχής, σύνδρομο Tourette και ΔΕΠ-Υ.

Πολλές μελέτες και ερωτηματολόγια σε άτομα με διάγνωση της ΔΕΠ-Υ είχαν ερωτήσεις που αφορούσαν σε συμπτώματα του αυτισμού, όπου βεβαιώθηκε η ύπαρξη και αλληλοεπικάλυψη πολλών αυτιστικών χαρακτηριστικών. Ωστόσο, παραγοντική ανάλυση δεν επιβεβαιώνει την συνύπαρξη αυτών των διαταραχών.

Άλλη υπόθεση υποστηρίζει ότι η ύπαρξη της μιας διαταραχής οδηγεί στην ανάπτυξη της άλλης, και ενώ η φαρμακευτική αγωγή που συνιστάται και για τις δύο, θα έπρεπε να έχει αποτελέσματα και στις δύο διαταραχές, φαίνεται να περιορίζει μόνο τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ.

Πρόσφατες μελέτες διδύμων και οικογενειών δείχνουν ότι οι διαταραχές αυτές συχνά εκδηλώνονται στα μέλη της ίδιας οικογενείας (Nijmeijer et al., 2009) και ποσοστό 50-70% αποδίδεται στους ίδιους γενετικούς παράγοντες (Rommelse et al., 2010). Η ΔΕΠ-Υ και ο αυτισμός μοιράζονται την ίδια θέση στο χρωμόσωμα 16p13 (Smalley et al., 2002; Williams & Minshew, 2010). Οφείλονται σε δυσλειτουργία κοινών εγκεφαλικών περιοχών και έχουν κοινό γενετικό υπόβαθρο. Ένα παιδί που έχει ΔΑΦ και ΔΕΠ-Υ θα εκδηλώνει περισσότερα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ. (Κάκουρος & Μανιαδάκη, 2012).

3.3.1. Νευροαπεικονιστικές μελέτες στη ΔΕΠ-Υ και στις ΔΑΦ

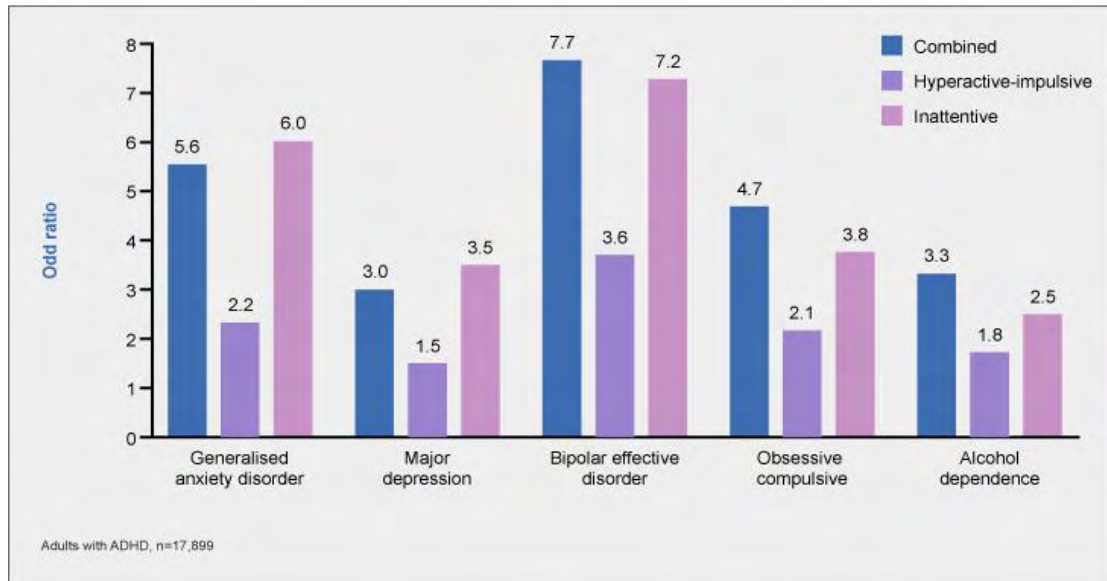
Τα ευρήματα των νευροαπεικονιστικών μελετών σχετικά με τη συνύπαρξη ΔΕΠ-Υ και ΔΑΦ είναι πολλά, αλλά δεν είναι σταθερά και δυσχεραίνουν τον εντοπισμό ομοιοτήτων και διαφορών. Σταθερό εύρημα και στις δύο διαταραχές είναι η εμπλοκή των μετωπιαίων περιοχών και των βασικών γαγγλίων και μια τάση για αυξημένες διαστάσεις του εγκεφάλου στα άτομα με αυτισμό, ενώ στη ΔΕΠ-Υ παρατηρείται τάση για μειωμένες διαστάσεις (Batty et al., 2010). Σημαντικά ευρήματα έχουν σχέση με τις σταθερές γνωστικές νευροψυχολογικές δυσκολίες. Μια μελέτη διερεύνησης της επικάλυψης μεταξύ ΔΑΦ και ΔΕΠ-Υ σε επίπεδο νευρώνων με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας, έδειξε μειωμένη πυκνότητα της φαιάς ουσίας στον κροταφικό λοβό και στις δύο διαταραχές (Brieber et al., 2007). Επίσης έδειξε λειτουργική απόκλιση εγκεφαλικών δικτύων σε συνθήκες δράσης και χαλάρωσης.

3.4. ΔΕΠ-Υ και Διαταραχή Κατάθλιψης – Διπολική Διαταραχή

Το 30-40% των παιδιών με ΔΕΠ-Υ έχουν σοβαρές πιθανότητες να εμφανίσουν στοιχεία κατάθλιψης και να αναπτύξουν καθώς μεγαλώνουν χαμηλή αυτοεκτίμηση. Μια άποψη που υιοθετείται γενικότερα, είναι ότι οι επανειλημμένες εκθέσεις του παιδιού με ΔΕΠ-Υ σε αρνητικές καταστάσεις οι οποίες δημιουργούνται μέσα από την απόρριψη από τους συνομηλίκους, τη σχολική αποτυχία, πυροδοτεί την εμφάνιση κατάθλιψης σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ.

Από την άλλη, ορισμένα συμπτώματα της Μανίας, η οποία αποτελεί τον έναν πόλο της Διπολικής Διαταραχής, αποτελούν κυρίως συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ. Συμπτώματα όπως η διάσπαση της προσοχής, η υπερκινητικότητα, η φλυαρία, η φυγή ιδεών, η χαμηλή ανοχή στη ματαίωση, η ευμεταβλητότητα της διάθεσης, αποτελούν συνήθη χαρακτηριστικά των ατόμων με ΔΕΠ-Υ, και ενδεχομένως συντελούν στην αύξηση των ποσοστών συννοσηρότητας ανάμεσα στις δύο διαταραχές (Skirrow, Hosang, Farmer, & Asherson, 2012).

Πίνακας 6. Πηγή: Friedrichs B, Igl W, Larsson H, et al. (2012). Συνυπάρχοντα ψυχιατρικά προβλήματα και αγχωτικά συμβάντα ζωής σε ενήλικες με συμπτώματα ADHD - μια μεγάλη σουηδική μελέτη βασισμένη σε πληθυσμό δίδυμων.



3.5. ΔΕΠ-Υ και Διαταραχή Προκλητικής Εναντίωσης και Διαταραχή Αγωγής

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ΔΕΠ-Υ, συνδέεται στενά με ένα ευρύ φάσμα διαταραχών συμπεριφοράς, το οποίο περιλαμβάνει εναντιωτική συμπεριφορά, αντικοινωνική συμπεριφορά, παραβατικότητα, αντιδραστικότητα και επιθετικότητα (Newcorn, Halperin & Miller, 2009).

Τα προβλήματα συμπεριφοράς στη παιδική ηλικία ταξινομούνται στο DSM-IV σε δύο ξεχωριστές διαγνωστικές κατηγορίες. Η έντονη αντιδραστικότητα, η έλλειψη συνεργατικής διάθεσης, τα συχνά ξεσπάσματα θυμού, η περιορισμένη συμμόρφωση στις απαιτήσεις των ενηλίκων και άλλες μορφές συμπεριφοράς που χαρακτηρίζονται από μικρές αποκλίσεις σε σχέση με το αναπτυξιακό στάδιο του παιδιού, μπορεί να αποτελούν ενδείξεις της Εναντιωτικής Προκλητικής Διαταραχής (Ε.Π.Δ.). Αντιθέτως, μορφές που χαρακτηρίζονται από μεγάλες αποκλίσεις σε σχέση με το αναπτυξιακό στάδιο του παιδιού αποτελούν συνήθως ενδείξεις της Διαταραχής Διαγωγής (Δ.Δ.) (APA., 2000). Παρόλο που τα όρια διάκρισης μεταξύ ΔΕΠ-Υ, Ε.Π.Δ. και Δ.Δ. δεν είναι πάντοτε ευδιάκριτα, είναι σαφές ότι, αφενός όλα τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ δεν εμφανίζουν προβλήματα συμπεριφοράς και αφετέρου όλα τα παιδιά με Ε.Π.Δ. και Δ.Δ. δεν αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα και ΔΕΠ-Υ. Αυτό σημαίνει ότι τα πρωτογενή συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ δεν προκαλούν ευθέως και άμεσα την εκδήλωση διαταραχών συμπεριφοράς (Κάκουρος & Μανιαδάκη, 2000).

Έχει διαπιστωθεί ότι το 35-60% των παιδιών με ΔΕΠ-Υ που παραπέμπονται σε Υπηρεσίες Ψυχικής Υγείας, πληροί επίσης τα κριτήρια για τη διάγνωση της Ε.Π.Δ. γύρω στην ηλικία των 7 ετών, ενώ το 30-50% των παιδιών αυτών πληροί σε μεγαλύτερη ηλικία τα κριτήρια για διάγνωση Δ.Δ. (Barkley, 1990; Biederman et al., 1992). Τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ στα οποία συνυπάρχει κάποια από τις δύο διαταραχές συμπεριφοράς, αντιμετωπίζουν σοβαρότερα

προβλήματα σε σχέση με τα παιδιά που παρουσιάζουν τα πρωτογενή συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ (Maughan et al., 2004). Αυτή η ομάδα παιδιών εκδηλώνει συνήθως αυξημένη παρορμητικότητα, περισσότερα προβλήματα στο σχολικό περιβάλλον και συχνότερη εμπλοκή με το νόμο στην εφηβεία και στην ενηλικίωση.

Πολλοί ειδικοί εκτιμούν ότι η συχνή συνύπαρξη ΔΕΠ-Υ και Δ.Δ. οφείλεται στο γεγονός ότι οι δύο διαταραχές μοιράζονται κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες. Σύμφωνα με τους Abikoff & Klein (1992), η ΔΕΠ-Υ και η Δ.Δ μοιράζονται κοινό βιολογικό υπόστρωμα. Επίσης, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση της Δ.Δ., όταν συσσωρεύονται σε μία οικογένεια, αποτελούν πιθανό αιτιολογικό παράγοντα για την εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ στις περιπτώσεις, όπου υπάρχει το ανάλογο νευρολογικό υπόστρωμα (Biederman et al., 2001; Sonuga-Barke & Halperin, 2010).

Άλλοι ειδικοί υποστηρίζουν την άποψη ότι η ΔΕΠ-Υ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση τόσο της Ε.Π.Δ., όσο και της Δ.Δ.. Έχει διαπιστωθεί ότι τα συμπτώματα υπερκινητικότητας και παρορμητικότητας (αλλά όχι της απροσεξίας) αποτελούν προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση των συμπτωμάτων της Ε.Π.Δ. (Burns & Walsh, 2002).

Είναι φανερό, ότι τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ είναι επιρρεπή στην εκδήλωση διαταραχών συμπεριφοράς, κυρίως λόγω των πρωτογενών ελλειμμάτων στις λειτουργίες εκτελεστικού ελέγχου, τα οποία συχνά δυσχεραίνουν την ανάπτυξη προκοινωνικής συμπεριφοράς. Το σημαντικότερο από αυτά είναι η παρορμητικότητα, η τάση δηλαδή των παιδιών με ΔΕΠ-Υ να ενεργούν χωρίς να υπολογίζουν τις συνέπειες των πράξεων τους. Ο μειωμένος αυτοέλεγχος και η δυσκολία τους να αναστείλουν τις επιθυμίες τους, ακόμα κι αν αυτές αντιτίθενται στους κοινωνικούς κανόνες, τα οδηγεί συχνά σε συγκρούσεις και μακροπρόθεσμα τα θέτει σε κίνδυνο να παραβιάσουν ευρύτερους κοινωνικούς κανόνες (Goldstein & Goldstein, 1998).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΔΕΠ-Υ

«Παρέμβαση ονομάζουμε μια προσχεδιασμένη σειρά ενεργειών, οι οποίες αποβλέπουν στην τροποποίηση ή πρόβλεψη ενός ανεπιθύμητου αποτελέσματος» (Dockrell & Messer, 1999). Ένα πρόγραμμα παρέμβασης δομείται με βάση τρεις άξονες, το σχεδιασμό, την εφαρμογή και την καταγραφή των αποτελεσμάτων της παρέμβασης με σκοπό την ανατροφοδότηση και την τροποποίηση του προγράμματος, αν αυτό κριθεί απαραίτητο. Το πρόγραμμα παρέμβασης θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένο στις ανάγκες του παιδιού, προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι υπάρχουσες δυσκολίες και να αποφευχθεί η πιθανότητα ανάπτυξης δευτερογενών συναισθηματικών προβλημάτων. Για τις νευροαναπτυξιακές διαταραχές χρησιμοποιείται συχνά ο όρος «θεραπευτική παρέμβαση» αντί του όρου «θεραπεία», η οποία αναφέρεται συνήθως στη πλήρη αποκατάσταση των συμπτωμάτων μιας νόσου. Στην περίπτωση της ΔΕΠ-Υ δεν έχει βρεθεί ακόμη ιατρικού τύπου παρέμβαση, η οποία να «ομαλοποιεί» το οργανικό υπόστρωμα της διαταραχής.

Η γνώση της βιολογικής βάσης οδηγεί σε αιτιολογημένες παρεμβάσεις στις οποίες συγκαταλέγονται: Φαρμακοθεραπεία, Ψυχοπαιδαγωγικές παρεμβάσεις και ο συνδυασμός τους (Kutcher et al., 2004). Εναλλακτικά, προτείνονται παρεμβάσεις στην διατροφή, ένταξη των παιδιών σε προγράμματα εργοθεραπείας και λογοθεραπείας για την αντιμετώπιση των δευτερογενών προβλημάτων.

4.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠ-Υ

Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα για το περιορισμό των συμπτωμάτων της ΔΕΠ-Υ είναι : τα ψυχοδιεγερτικά, και συγκεκριμένα η μεθυλφενιδάτη, η δεξτροαμφεταμίνη, η πεμολίνη και η ατομοξετίνη, τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιυπερτασικά. Από αυτά, σύμφωνα με την Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής (AAP Subcommittee, 2001), οι ψυχοδιεγερτικές ουσίες αποτελούν τη βασική θεραπεία για τη ΔΕΠ-Υ. Ο μηχανισμός δράσης τους εντοπίζεται στην αναστολή επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης και έως ένα βαθμό της νορεπινεφρίνης στους προσυναπτικούς νευρώνες, και η παράλληλη αύξηση της απελευθέρωσης μονοαμινών στη συναπτική σχισμή.

Στην Ελλάδα, μέχρι πρότινος χορηγούταν μόνο η μεθυλφενιδάτη ταχείας αποδέσμευσης (Ritalin). Η χορήγηση του Ritalin σε παιδιά με ΔΕΠ-Υ ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Στη συνέχεια κυκλοφόρησε η μεθυλφενιδάτη βραδείας αποδέσμευσης, σκεύασμα με δυνατότητα χορήγησης άπαξ ημερησίως (Concerta). Επειδή η διάρκεια δράσης του Ritalin είναι βραχεία, πρέπει να χορηγηθεί 2 ή 3 φορές μέσα σε μία ημέρα. Αντίθετα η δραστηριότητα του Concerta διαρκεί για 12 ώρες, και αυτό συνήθως καλύπτει τις ημερήσιες δραστηριότητες του παιδιού.

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα των φαρμάκων αυτών οφείλονται στο γεγονός ότι επιδρούν στη δραστηριότητα τριών τουλάχιστον νευροδιαβιβαστών που σχετίζονται με την

αναστολή και την αυτορρύθμιση της συμπεριφοράς : τη ντοπαμίνη, τη νορεπινεφρίνη, την επινεφρίνη και ίσως τη σεροτονίνη (Pliszka, McCracken, & Maas, 1996).

Τα τελευταία χρόνια ήρθε και στη χώρα μας η ατομοξετίνη (Strattera), φάρμακο που ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΔΕΠ-Υ σε παιδιά άνω των 6 ετών και σε εφήβους. Η ατομοξετίνη, είναι ένας ιδιαίτερα εκλεκτικός αναστολέας της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης(SNRI). Η αύξηση των εξωκυττάρια επιπέδων νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης στο προμετωπιαίο φλοιό, συμβάλλει στην ανταπόκριση σε ερεθίσματα και κατευθύνει την προσοχή εκεί που χρειάζεται. Αποτελεί φάρμακο εκλογής για τη ΔΕΠ-Υ σε περιπτώσεις εφήβων και ενηλίκων με προβλήματα κατάχρησης ουσιών, συνοδό άγχος και τικ (Pliszka, 2007).

Τέλος η κλονιδίνη, ένα αντί- υπερτασικό φάρμακο χορηγείται για την αντιμετώπιση της ΔΕΠ-Υ σε συνδυασμό με ψυχοδιεγερτικά φάρμακα, με μεγαλύτερη ωστόσο αποτελεσματικότητα σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΔΕΠ-Υ (π.χ. με τικ). Η κλονιδίνη διεγείρει τους αδρενεργικούς υποδοχείς του εγκεφάλου και έχει χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της υπερκινητικότητας. Έχει διαπιστωθεί ότι είναι αποτελεσματική σε υψηλό ποσοστό ενηλίκων με ΔΕΠ-Υ (72%) και στο 96% των παιδιών με ΔΕΠ-Υ (Teeter, 1998).

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η φαρμακοθεραπεία δεν καταργεί τις άλλες παρεμβάσεις. Αντιθέτως, όπως πολύ εύστοχα έθεσε ο Kewley (1999), επιτρέπει στις υπόλοιπες στρατηγικές αντιμετώπισης να εφαρμοστούν και να είναι αποτελεσματικές.

Ένα άλλο θέμα που απασχολεί ιδιαίτερα τους ειδικούς είναι οι παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή. Έχει διαπιστωθεί ότι οι παρενέργειες είναι περισσότερες στις περιπτώσεις συνύπαρξης της ΔΕΠ-Υ με τη ΔΑΦ ή τη Νοητική Αναπηρία με Δείκτη Νοημοσύνης μικρότερο του 55 (Research Units on Pediatric Psychopharmacology, 2005).

Σύμφωνα με το Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας των ΗΠΑ (MTA Cooperative Group,1999), φαίνεται ότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΔΕΠ-Υ με ψυχοδιεγερτικές ουσίες είναι πιο αποτελεσματική από τις συμπεριφορικές παρεμβάσεις. Παραδόξως, ο συνδυασμός των δύο παραπάνω θεραπειών απεδείχθη αναποτελεσματικός. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της φαρμακοθεραπείας διαρκούν όσο το παιδί λαμβάνει την αγωγή. Εκτός αυτού, το 20-30 % των παιδιών δεν αποκρίνεται στη θεραπεία και έχει αποδειχθεί ότι η φαρμακοθεραπεία επικαλύπτει τα συμπτώματα της ΔΕΠ-Υ (Corkum, McGonnell, & Schachar, 2010).

4.1.1. Η δράση της μεθυλφαινιδάτης

Η μεθυλφαινιδάτη αποτελεί φάρμακο πρώτης γραμμής για τα παιδιά και τους εφήβους με ΔΕΠ-Υ, καθώς πλήθος τυχαιοποιημένων-ελεγχόμενων δοκιμασιών έχουν αναδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της, στην αντιμετώπιση των κεντρικών συμπτωμάτων της διαταραχής (Lopez, 2006; Pietrzak et al., 2006; Pliszka et al., 2006; Zachor et al., 2009). Η μεθυλφαινιδάτη είναι ένας ήπιος διεγέρτης του κεντρικού νευρικού συστήματος, ο οποίος θεωρείται ότι αναστέλλει την επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης και της νοραδρεναλίνης στον προσυναπτικό νευρώνα και αυξάνει την απελευθέρωση των κατεχολαμινών αυτών προς τη συναπτική σχισμή (Pietrzak et al., 2006; Zachor et al., 2009).

Ουσιαστικά, η μεθυλφαινιδάτη εξομαλύνει την εγκεφαλική λειτουργία, μέσα από την ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών και των νοραδρενεργικών νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Biederman & Faraone, 2005; Pietrzak et al., 2006; Zachor et al., 2009). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά και οι έφηβοι με ΔΕΠ-Υ που λαμβάνουν μεθυλφαινιδάτη εκδηλώνουν σε μικρότερο βαθμό απροσεξία, υπερκινητικότητα και παρορμητικότητα (American Academy of Pediatrics, 2001), αποδίδουν καλύτερα σε τομείς όπως ο σχεδιασμός της κίνησης (O'Driscoll et al., 2005), ο σχεδιασμός των γνωστικών έργων/στόχων, η προσοχή, η γνωστική ευελιξία (Pietrzak et al., 2006) και η αναστολή της απάντησης-αντίδρασης σε ερεθίσματα που δρουν περισπαστικά (O'Driscoll et al., 2005; Pietrzak et al., 2006). Επίσης, παρουσιάζουν αυξημένη ικανότητα εκτέλεσης σακκαδικών κινήσεων (= εκούσιων και ταχέων κινήσεων των οφθαλμών, οι οποίες πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της οπτικής «σάρωσης» μιας εικόνας) (O'Driscoll et al., 2005; Pietrzak et al., 2006), εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα εγρήγορσης (Papavasiliou et al., 2007; Pietrzak et al., 2006), επεξεργάζονται σωστότερα τις πληροφορίες σε επίπεδο εργαζόμενης μνήμης (Bedard et al., 2004; Papavasiliou et al., 2007; Pietrzak et al., 2006), εμφανίζουν βελτιωμένη συμπεριφορά και διαγωγή, καλύτερες ακαδημαϊκές επιδόσεις και αυξημένη αυτοεκτίμηση (Lopez, 2006; Zachor et al., 2009), ενώ αλληλεπιδρούν θετικότερα σε διαπροσωπικό επίπεδο (Lopez, 2006), και έχουν μικρότερη πιθανότητα να κάνουν κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ στο μέλλον (Biederman & Faraone, 2005; Lopez, 2006; Pliszka et al., 2006; Spencer, 2009; Zachor et al., 2009).

4.1.2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθυλφαινιδάτης

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλεί η μεθυλφαινιδάτη είναι συνήθως ήπιες και υποχωρούν μετά από κάποιο χρονικό διάστημα (American Academy of Pediatrics, 2001; Lopez, 2006) ή μετά από τροποποίηση της θεραπευτικής δόσης ή μετά από αλλαγή της δραστικής ουσίας (Zachor et al., 2009). Οι πιο συχνές φαρμακο-εξαρτώμενες διαταραχές είναι: κεφαλαλγία, ανορεξία, ναυτία ή/και έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, αϋπνία, αδυναμία, απώλεια βάρους, ζάλη, υπνηλία, τικ, επιδείνωση της ΔΕΠ-Υ, άγχος, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, νευρικότητα, εξάνθημα, υπέρταση (Wigal et al., 2010; Zachor et al., 2009). Οι σωματικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, που αναφέρονται κατά τις πρώτες μέρες χορήγησης του φαρμάκου, υποχωρούν λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (Lopez, 2006; Zachor et al., 2009). Σε σπάνιες περιπτώσεις, η ανορεξία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης (American Academy of Pediatrics, 2001; Lopez, 2006; Wigal, 2009; Zachor et al., 2009). Παρόλα αυτά, οι διαταραχές του βάρους και της ανάπτυξης, που μπορεί να προκληθούν, είναι αναστρέψιμες και δεν είναι ικανές να εγείρουν κλινικές ανησυχίες για την αγωγή με μεθυλφαινιδάτη (American Academy of Pediatrics, 2001; Biederman & Faraone, 2005; Zachor et al., 2009). Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εκδηλωθούν σοβαρότερες παρενέργειες όπως παραισθήσεις, παράνοια, μανία (Wigal, 2009), ψύχωση (με οπτικές και απτικές ψευδαισθήσεις), επιδείνωση προϋπάρχοντων τικ, εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά/εφήβους με ιστορικό σπασμών (American Academy of Pediatrics, 2001; Zachor et al., 2009) και σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα (Jensen, 2009; Lopez, 2006; Wigal, 2009; Zachor et al., 2009).

4.2. Γνωσιακή – Συμπεριφορική Παρέμβαση

Η γνωσιακή - συμπεριφοριστική ψυχοθεραπεία αποτελεί σύνθεση γνωσιακών και συμπεριφοριστικών προσεγγίσεων. Στόχος της παρέμβασης είναι η αναγνώριση των προτύπων δυσλειτουργικής σκέψης και συμπεριφοράς, με αποτέλεσμα να βοηθήσουν τα παιδιά και τις οικογένειες τους να ασκούν αποτελεσματικό έλεγχο στις σκέψεις και τα συναισθήματα τους ως μέσο για την αλλαγή της συμπεριφοράς τους (Hawton, Salkovskis, Kirk, & Clark, 1996). Στηρίζεται στην άποψη ότι ο τρόπος με τον οποίο οι γονείς και τα παιδιά ερμηνεύουν διάφορες μορφές συμπεριφοράς καθορίζει τις αντιδράσεις τους σε αυτές. Περιλαμβάνει :

- Παιχνίδι ρόλων
- Τεχνικές επίλυσης προβλημάτων
- Τεχνικές αυτοαξιολόγησης
- Εκπαίδευση στην αυτοκαθοδήγηση

Μέσω της διδασκαλίας γνωστικών στρατηγικών επιχειρείται η ενίσχυση της ικανότητας του αυτοελέγχου, ενώ παράλληλα καλλιεργούνται μεταγνωστικές δεξιότητες, όπως η αυτό-παρατήρηση, η αυτό-καθοδήγησή και η αυτό-ενίσχυση (Daly, Creed, Xanthopoulos, & Brown, 2007). Ο θεραπευτής πρέπει να έχει κατάλληλα εκπαιδευτεί, ώστε να αναγνωρίσει το προσωπικό πρότυπο σκέψης του θεραπευόμενου, ο οποίος βλέπει τον κόσμο με το δικό του τρόπο, έχει τις δικές του ιδέες και πεποιθήσεις, τις οποίες θεωρεί και βιώνει ως αδιάσειστες πραγματικότητες. Ο θεραπευτής μπορεί να βλέπει ξεκάθαρα ότι το πρότυπο αυτό σκέψης είναι δυσλειτουργικό, αλλά δεν πρέπει να έχει την απαίτηση από το θεραπευόμενο. Το πρότυπο σκέψης του θεραπευόμενου θα μπορέσει να κλονιστεί και να τροποποιηθεί μόνο όταν θα έχει προετοιμαστεί κατάλληλα, ώστε να είναι σε θέση να αναγνωρίσει την ύπαρξη δυσλειτουργίας. Σκοπός της είναι το άτομο να γίνει ο ίδιος θεραπευτής του εαυτού του. Ενισχύει την αυτονομία του και όχι την εξάρτησή του από τον ψυχολόγο και γι' αυτό το λόγο είναι σύντομης διάρκειας και δεν έχει μεγάλο κόστος. Ο ψυχολόγος και το άτομο που ζητά τη βοήθειά του συνεργάζονται ώστε ο δεύτερος να μάθει τεχνικές διαχείρισης των συμπτωμάτων του οι οποίες σταδιακά και σύντομα θα τον οδηγήσουν στην αντιμετώπιση των προβλημάτων του και στην εξάλειψη των συμπτωμάτων της ψυχολογικής διαταραχής. Η Συμπεριφοριστική Παρέμβαση έχει γρήγορα αποτελέσματα, είναι σύντομη και εύκολη στην εκμάθηση των τεχνικών. Έχει μικρές πιθανότητες υποτροπής καθώς το άτομο μαθαίνει τι του δημιούργησε την ψυχική διαταραχή από την οποία πάσχει, πώς αυτή διατηρείται στην πορεία του χρόνου και πώς θα την ξεπεράσει μαθαίνοντας και εφαρμόζοντας τεχνικές που έχουν διάρκεια και εφαρμογή και σε άλλους τομείς της ζωής του (Καλαντζή – Αζίζι, Α. 1995).

4.3. Προγράμματα τροποποίησης συμπεριφοράς

Συμπεριφορά είναι ό,τι το άτομο κάνει ή δεν κάνει σε μια δεδομένη στιγμή και ερμηνεύεται ως αντίδραση στα ερεθίσματα που προέρχονται από τον εαυτό του (εσωτερικά) ή από το περιβάλλον του (εξωτερικά)”.(Κ. Γ. Χρηστάκης, 1996). Η τροποποίηση της συμπεριφοράς μπορεί να εφαρμοστεί με επιτυχία σε συμπεριφορές, τις οποίες μπορούμε να παρατηρήσουμε και να μετρήσουμε. Όταν η συμπεριφορά ακολουθεί ένα σύνολο σταθερών κανόνων, έχουμε την ευκαιρία να τις προσδιορίσουμε, να τις παρατηρήσουμε, να τις μετρήσουμε και τέλος να προσδιορίσουμε την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων που σχεδιάσαμε και οργανώσαμε.

Μολονότι, υπάρχουν όρια στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου τροποποίησης συμπεριφοράς, όλα τα παιδιά φαίνεται πως προσαρμόζουν τη συμπεριφορά τους σύμφωνα με κανόνες. Οι παρεμβάσεις αυτές βασίζονται στις αρχές της συντελεστικής και κοινωνικής μάθησης και στοχεύουν στη μείωση των ανεπιθύμητων μορφών συμπεριφοράς, στην αύξηση των επιθυμητών και την ανάπτυξη λειτουργικών μορφών συμπεριφοράς που μέχρι πρότινος δεν υπήρχαν στο ρεπερτόριο του παιδιού. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούν είναι :

- Αρνητική και Θετική ενίσχυση
- Συστήματα επιβράβευσης
- Άμεσοι ενισχυτές
- Συστήματα ανταλλάξιμων αμοιβών
- Διακοπή θετικού ενισχυτή
- Αμοιβαίο Συμβόλαιο (Κουρκούτας, Η. 2011).

4.4. Ο ρόλος της εργοθεραπείας

Στόχος μιας ολοκληρωμένης εργοθεραπευτικής παρέμβασης για ένα παιδί (ή ένα έφηβο) με ΔΕΠ-Υ είναι :

- (α) το ίδιο το άτομο που έχει τη διαταραχή
- (β) το περιβάλλον του
- (γ) τα έργα που επιτελεί ή πρέπει να επιτελέσει
- (δ) η αλληλεπίδραση ανάμεσα στα προαναφερθέντα τρία στοιχεία και
- (ε) η συμμετοχή του παιδιού/εφήβου σε διαφορετικές ενασχολήσεις (Chu & Reynolds, 2007).

Το άτομο που έχει ΔΕΠ-Υ αντιμετωπίζει ένα σύνολο προβλημάτων, που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, κατά το σχεδιασμό ενός εργοθεραπευτικού προγράμματος. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διαταραχή προκαλεί σοβαρά προβλήματα σε ποικίλους τομείς (στο γνωστικό έλεγχο, στην προσοχή, στη μνήμη, στον κινητικό έλεγχο, στις γλωσσικές λειτουργίες, στη συναισθηματική ισορροπία, στη συμπεριφορική ρύθμιση, στην ανάπτυξη των κινήτρων, στον έλεγχο των παρορμήσεων, στην κοινωνικοποίηση) (Barkley, 2006;

Biederman & Faraone, 2005; Nigg, 2006; Tannock & Martinussen, 2001). Επομένως, ένα παιδί με ΔΕΠ-Υ χρειάζεται εργοθεραπευτικές στρατηγικές παρέμβασης σε επίπεδο νευρολογικό, ψυχολογικό και συμπεριφορικό, ώστε να προαχθεί η λειτουργικότητά του και η συμμετοχή του σε διάφορες ενασχολήσεις (Chu & Reynolds, 2007; Lloyd, 2006).

4.5. Θηλασμός

Είναι γνωστό πως ο θηλασμός έχει πολλές θετικές επιδράσεις στην ανάπτυξη και την υγεία ενός παιδιού. Έχει αποδειχτεί επιστημονικά ότι το μητρικό γάλα θωρακίζει και προστατεύει το παιδί από πολλές ασθένειες. Ερευνητές του πανεπιστημίου του Τελ Αβίβ (Tel Aviv University) κατάφεραν να αποδείξουν πως ο θηλασμός μπορεί να βοηθήσει και στην προστασία του παιδιού από τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ).

Στην προσπάθειά τους να ερευνήσουν εάν η εμφάνιση της ΔΕΠ-Υ σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά θηλασμού, η Δρ. Ανίνα Mimouni-Bloch και οι συνεργάτες της μελέτησαν τρεις ομάδες παιδιών:

- Παιδιά που έχουν διαγνωσθεί με ΔΕΠ-Υ
- Αδέλφια παιδιών που διαγνώστηκαν με ΔΕΠ-Υ
- Παιδιά χωρίς ΔΕΠΥ και χωρίς οποιοδήποτε γενετικό δεσμό με τη διαταραχή

Οι ερευνητές βρήκαν μια σαφή σχέση μεταξύ του μητρικού θηλασμού και της πιθανότητας ανάπτυξης ΔΕΠ-Υ. Τα παιδιά που δεν θήλασαν τους τρεις πρώτους μήνες της ζωής τους είχαν τριπλάσιες πιθανότητες να παρουσιάσουν ΔΕΠ-Υ από τα παιδιά που είχαν θηλάσει. Λαμβάνοντας υπόψη όλους τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της διαταραχής, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ κατά το πρώτο έτος της ζωής τους είχαν θηλάσει σε μικρότερο ποσοστό από ότι τα παιδιά των άλλων δύο ομάδων της έρευνας. Συγκεκριμένα, στους τρεις μήνες, μόνο το 43% των παιδιών με ΔΕΠ-Υ είχαν θηλάσει σε σύγκριση με το 69% των αδερφών τους και το 73% των παιδιών δίχως ΔΕΠ-Υ. Στους έξι μήνες, το ποσοστό των παιδιών με ΔΕΠ-Υ που θήλασαν έπεσε στο 29% ενώ των αδελφών τους και των παιδιών δίχως ΔΕΠ-Υ σε ποσοστά 50% και 57% αντίστοιχα.

Αν και οι ερευνητές δεν ξέρουν ακόμη για ποιο λόγο ο θηλασμός έχει αντίκτυπο στην μελλοντική ανάπτυξη της ΔΕΠ-Υ, εάν δηλαδή το ίδιο το μητρικό γάλα παίζει κάποιο ειδικό βιολογικό ρόλο ή εάν ο δεσμός που αναπτύσσεται μεταξύ του βρέφους και της θηλάζουσας μητέρας παίζει καθοριστικό ρόλο, πιστεύουν πως ο θηλασμός έχει προστατευτική και προληπτική δράση για το βρέφος όσον αφορά τη ΔΕΠ-Υ.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο κάθε ειδικός είναι υπεύθυνος για την επιλογή της μεθόδου που ταιριάζει περισσότερο στο κάθε μαθητή ή στο κάθε γονέα. Είναι σημαντικό ο ειδικός να γνωρίζει τα ποσοστά ανταπόκρισης των ατόμων με ΔΕΠ-Υ στις διάφορες θεραπευτικές μεθόδους. Η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής δεν θα πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ΔΕΠ-Υ, ιδιαίτερα στα παιδιά. Η φαρμακευτική αγωγή δεν μπορεί να διδάξει ικανότητες και δεξιότητες. Η επιλογή της θα πρέπει να εντάσσεται σε ένα ολοκληρωμένο θεραπευτικό πρόγραμμα, το οποίο περιλαμβάνει το συνδυασμό ψυχοεκπαιδευτικών παρεμβάσεων

Επίλογος

Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η εκδήλωση της ΔΕΠ-Υ εξαρτάται από πολυπαραγοντικούς αιτιολογικούς μηχανισμούς, η κατανόηση των οποίων μπορεί να συμβάλει στον έγκαιρο εντοπισμό των παιδιών με γενετική προδιάθεση και την εφαρμογή προγραμμάτων παρέμβασης. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, φαίνεται ότι το περιβάλλον στο οποίο μεγαλώνει το παιδί παίζει σημαντικό ρόλο. Γνωρίζουμε σήμερα την ύπαρξη ευαίσθητων περιόδων ανάπτυξης εγκεφάλου, στη διάρκεια των οποίων το παιδί μαθαίνει πιο εύκολα και τροποποιεί την συμπεριφορά, με την επίδραση ποικίλων ερεθισμάτων.

Γονείς, εκπαιδευτικοί και επαγγελματίες ψυχικής υγείας θα πρέπει να αποκτήσουν την κατάλληλη γνώση και εκπαίδευση, ώστε να βοηθήσουν το παιδί με ΔΕΠ-Υ να διαχειριστεί στο μέγιστο δυνατό τις δυσκολίες του, να παρέχουν υποστήριξη όταν αυτό δυσκολεύεται να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος και να διδάξουν στρατηγικές διαχείρισης των συμπτωμάτων.

Οι ειδικοί παιδαγωγοί συμβάλλουν στην παραπάνω διαδικασία, καθώς αποτελούν συνδετικό κρίκο ανάμεσα στις ανάγκες του παιδιού και τον υπόλοιπο κόσμο. Προσφέρουν τις κατάλληλες δεξιότητες στο παιδί μέσω εξατομικευμένων προγραμμάτων. Επιπλέον, ενισχύουν τις σχέσεις «σχολείου- οικογένειας» και «σχολείου- κοινωνίας», αναγνωρίζοντας τη σημασία της δυναμικής των σχέσεων αυτών για την διαμόρφωση ενός παραγωγικού και ανεξάρτητου ενήλικα.

Οφείλουμε να παιδεύσουμε νέους με αυτοεκτίμηση, ενέργεια, και διάθεση για δημιουργία, νέους που θα μπορούν αν αξιοποιήσουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους προς όφελος, τόσο προσωπικό, όσο και κοινωνικό. Τα παιδιά με ΔΕΠ-Υ δικαιούνται ευτυχισμένα παιδικά χρόνια και ποιοτική ενήλικη ζωή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Ackerman JP, Riggins T, Black MM (2010). A review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics*. 125(3):554–565.10.1542/peds.2009-0637 [PubMed: 20142293].

Amiel-Tison, C. (2004). *L' infirmité motrice d' origine cérébrale*. Paris: Masson.

Archer T, Oscar-Berman M, Blum K. (2011) Epigenetics in developmental disorder: ADHD and endophenotypes. *J Genet Syndr Gene Ther* 2:104. doi:10.4172/2157-7412.1000104.

Arcos-Burgos, M., Jain, M., Acosta, M.T., Shively, S., Stanescu, H., Wallis, D. . . . Muenke, M., (2010). A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Mol. Psychiatry* 15, 1053–1066

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th Ed.)*. Washington, DC: Author.

Arnsten, A. F. T. (2009). The biology of feeling frazzled. *Science* 280, 1711–1712.

Arnsten, A. F. T. & Manji, H. K. Mania (2008): a rational neurobiology. *Future Neurol*. 3, 125–131.

Batty, M.J., Liddle, E.B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M.J., Scerif, G., Liotti, M., Liddle, P.F., Paus, T., & Hollis, C. (2010). Cortical gray matter in attention – deficit hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 229-238.

Barkley, R. A. (1996). Attention- Deficit/ Hyperactivity Disorder. In E. J. Mash & R.A. Barkley (Eds.), *Child Psychopathology* (pp. 63-112), New York: Guilford Press.

Barkley, R. A. (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121(1): 65-94.

Barkley, R.A. (2006). *Attention - Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment* (3rd edition). New York, NY: The Guilford Press.

Barkley, R. A. (2006a). The relevance of his still lectures to attention- deficit/ hyperactivity disorder: a commentary. *Journal of Attention Disorder*, 10, 137-140.

Banaschewski, T., Neale, B.M., Rothenberger, A., & Roessner, V. (2007). Comorbidity of tic disorder and ADHD- conceptual and methodological considerations. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 16(suppl 1), 15-114.

Biederman, J., Faraone, S.V., Keenan, K., Knee, D., & Tsuang, MT. (1990). Family genetic and psychological risk factors in DSM-III attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*.

Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. (1998) Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry*, 44:269–273.

Βλάχος, Φ., Αγαπητού, Π., & Νησιώτου, Ι. (2008). Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής-υπερκινητικότητα: Μια προσέγγιση της αιτιολογίας της με βάση σύγχρονα ερευνητικά ευρήματα. *Ελληνική Επιθεώρηση Ειδικής Αγωγής*, 1, 175-193.

Boada, R., Willcutt, E.G., & Pennington, B.F. (2012). Understanding the comorbidity between dyslexia and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Topics in Language Disorders*, 32, 264-284.

Bor, W., Sanders, M.R. & Markie- Dadds, C. (2002). The effects of the triple P- Positive Parenting Program on preschool children with co-occurring disruptive behavior and attentional hyperactivity difficulties. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.

Brieber, S., Neufang, S., Bruning, N., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, R.G., & Konrad, K. (2007). Structural brain abnormalities in adolescents with Journal of the American Academy of Child autism spectrum disorder and patients with attention deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 1251-1258.

Buitelaar, J., Kan, C., Asherson, P. (2011) ADHD in Adults; Characterization, Diagnosis and Treatment. *Cambridge University Press*.

Burgio E., Ciaula. A. (2018). Clinical Handbook of Air Pollution-Related Diseases. 231-252.

Burns, G.L., Boe. B., & Walsh, J.A., Sommers-Flanagan, R., & Teegarden, L.A., (2001). A confirmatory factors analysis on the DSM-IV ADHD and ODD symptoms: What is the best model for the organization of these symptoms? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29, 339-349.

Bush, G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69, 1160-1167.

Carmona, S., Vilarroya, O., Bielsa, A., Tremols, V., Soliva, J.C., Rovira, M., Bulbena, A. (2005). Global and regional grey matter reduction in ADHD: a voxel-based morphometric study, *Neuroscience Letters*, 389, 88-93.

Castellanos F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Rapoport, J.L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607-617.

Castellanos F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., Clasen, L.S., Rapoport, J.L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention- deficit/ hyperactivity disorder. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 288, 1740-1748.

Castellanos F.X., Tannock. R. (2002): Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosis*; 3:617-628.

Cecil, C. A., Walton, E., & Barker, E. D. (2016). Prenatal diet and childhood ADHD: Exploring the potential role of IGF2 methylation. *Epigenomics*, 8, 1573-1576. doi: 10.2217/epi2016-0131

Class QA, Abel KM, Khashan AS, Rickert ME, Dalman C, Larsson H, et al. Offspring psychopathology following preconception, prenatal and postnatal maternal bereavement stress. *Psychol Med* (2014) 44(1):71–84. doi: 10.1017/S0033291713000780

Coghill. D., & Banaschewski, T. (2009). The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 1547-1565.

Cormier, E. (2008). Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A review and update. *Journal of Pediatric Nursing*, 23(5), 345-357

Changeux, J. P., Courrège, P., and Danchin, A., (1973) *Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A.*, **70**, 2974–2978.

Chu, S (2005) Developing a model of occupational therapy practice for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Unpublished PhD thesis. Uxbridge, Middx: *School of Health Sciences and Social Care, Brunel University*.

DasBanerjee, T., Middleton, F. A., Berger, D. F., Lombardo, J. P., Sagvolden, T., & Faraone, S. V. (2008). A comparison of molecular alterations in environmental and genetic rat models of ADHD: A pilot study. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 1554- 1563. doi:10.1002/ajmg.b.30877

DiNieri JA, Wang XY, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, Hurd YL. Maternal Cannabis Use Alters Ventral Striatal Dopamine D2 Gene Regulation in the Offspring. *Biol Psychiatry*. 2011; 70(8):763–769.10.1016/J.Biopsych.2011.06.027 [PubMed: 21820648]

Durston S, Fossella JA, Mulder MJ, Casey BJ, Ziermans TB, Vessaz MN, Van Engeland H. (2008). Dopamine transporter genotype conveys familial risk of attention-deficit/hyperactivity disorder through striatal activation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47:61–67.

Eden, G., & Vaidy, C. (2008). ADHD and Developmental Dyslexia: Two pathways leading to impaired learning. *Annals of the New York Academy of Science*, 1145, 316-327.

Elia, J., Laracy, S., Allen, J., Nissley-Tsiopinis, J., & BorgmannWinter, K. (2012). Epigenetics: Genetics versus life experiences. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 9, 317-340. Doi: 10.1007/7854_2011_144.

Eubig, P. A., Aguiar, A., & Schantz, S. L. (2010). Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1654-1667. doi:10.1289/ehp.0901852

Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., et al. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57(11):1313-23

Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., et al. (2006) Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 163(10): 1720-9.

Faraone, S.V. (2011). "Ch. 25: Epidemiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder". In Tsuang, MT; Tohen, M; Jones, P. *Textbook of Psychiatric Epidemiology* (3rd ed.).

Faraone, S.V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J.K., Ramos-Quiroga, J.A. . . . Franke, B., (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 1, 15020.

Fluegge, K. (2017). Commentary: “Unhealthy diet,” nutrient status, and ADHD symptoms: A confounding role for environmental nitrous oxide exposure. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58, 28-29. doi:10.1111/jcpp.12649

Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, Mick E, Grevet EH, Johansson S, Haavik J, Lesch KP, Cormand B, Reif A. (2012). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry* 17(10):960–987.

Franke, B., Stein, J.L., Ripke, S., Anttila, V., Hibar, D.P., Van Hulzen, K.J. . . . Wright, M.J., (2016). Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. Schizophrenia Working Group OF The Psychiatric Genomics. *Nat Neurosci.* 19(3):420-431. doi: 10.1038/nn.4228.

El Marroun H, Tiemeier H, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Hofman A, Verhulst FC, Huizink AC.(2009) Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: The Generation R Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 48(12):1173– 1181.10.1097/Chi.0b013e3181bfa8ee [PubMed: 19858757]

Endophenotypes International, C., Wellcome Trust Case Control, C., Enigma, C., O’donovan, M.C., Thompson, P.M., Neale, B.M., Medland, S.E., Sullivan, P.F. (2016) Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. *Nat. Neurosci.* 19, 420–431.

Frodl, T., Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 114-126.

Fuster, J.M. M. Bodner, J. Kroger. (2001). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature*, pp. 347-351.

Galéra C, Cote SM, Bouvard MP, Pingault JB, Melchior M, Michel G, Tremblay RE (2011). Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years. *Archives of General Psychiatry.* X;68(12):1267–1275.

Giedd, JN., Rapoport, JL. (2010). Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? *Neuron* 67:728-734.

Gillberg, C., Gillberg, I.C., Rasmussen, P., Kadesjo, B., Sonderstrom, H., Rastam, M., Johnson, M., Rothenberger, A., & Niklasson, L. (2004). Co-existing disorders in ADHD-complications for diagnosis and intervention. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13, 80-92.

Gizer, I.R., Ficks, C., Waldman, I.D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 126, 51–90

Goodman, R. (1997). The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 581-586.

Goodman, L.S., Gilman, A. The pharmacological basis of therapeutics, fifth edition. Edited by Louis S. Goodman and Alfred Gilman. *Macmillan, 866 Third Ave., New York*

Gottesman II, Moldin SO (1997): Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism. *Clin Genet* 1997; 52:404-407

Gottesman II (2001): Psychopathology through a life span-genetic prism. *Am Psychol*; 56:867-878.

Haavik, J., Halmoy, A., Lundervold, A.J., Fasmer, O.B. (2010) Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev. Neurother.* 10, 1569–1580.

Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. (2011) Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 17(5):589–604.10.1093/humupd/dmr022 [PubMed: 21747128]

Hallowell, E.M., & Ratey, J.J. (2003). Ζώντας με τη διάσπαση (Επιμ. Ε. Λιβανίου). *Αθήνα : Ελληνική Παιδεία.*

Han, J.Y., Kwon, H.J., Ha, M., Paik, K.C., Lim, M.H., Gyu Lee, S., Yoo, S.J., Kim, E.J. (2015). The effects of prenatal exposure to alcohol and environmental tobacco smoke on risk for ADHD: a large population-based study. *Psychiatry Res.* 225, 164–168.

Hartley, S.L., & Sikora, D.M., (2009). Which DSM-IV-TR criteria best differentiate high-functioning autism spectrum disorder from ADHD and anxiety disorders in older children? *Autism*, 13,485-509.

Hattori, J., Ogino, T., Abiru, K., Nakano, K., Oka, M., & Ohtsuka, Y., (2006). Are pervasive developmental disorders and attention- deficit/ hyperactivity disorder distinct disorders? *Brain and Development*, 28, 371-374.

Hawi Z, McCarron M, Kirley A, Daly G, Fitzgerald M, Gill M (2000a) No association of the dopamine *DRD4* receptor (*DRD4*) gene polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Irish population. *Am J Med Genet* 96:268–272.

Heath C, Picciotto M. (2009) Nicotine-induced plasticity during development: modulation of the cholinergic system and long-term consequences for circuits involved in attention and sensory processing. *Neuropharmacology* 1):254–62. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.020

Hinney, A., Scherag, A., Jarick, I., Albayrak, O., Putter, C., Pechlivanis, S. . . . Hebebrand, J., Psychiatric, G.C.A.S. (2011). Genome-wide association study in German patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 888–897.

Hompes T, Izzi B, Gellens E, Morreels M, Fieuws S, Pexsters A, Claes S. (2013) Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) promoter region in cord blood. *J Psychiatr Res.* 47(7):880–891.10.1016/j.jpsychires.2013.03.009 [PubMed: 23566423]

Holtmann, M., Bolte, S., & Poustica, F. (2007). Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in pervasive developmental disorders: association with autistic behaviour domains and coexisting psychopathology. *Psychopathology*, 40, 172-177.

Huizink AC. (2013) Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: Overview of studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.

Joubert BR, Håberg SE, Nilsen RM, Wang X, Vollset SE, Murphy SK, et al. (2012) 450K epigenome-wide scan identifies differential DNA methylation in newborns related to maternal smoking during pregnancy. *Environ Health Perspect* 120(10):1425–31. doi:10.1289/ehp.1205412

Kadesjo, B., & Gillberg, C. (2001). The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 487-492.

Κάκουρος, Ε., & Μανιαδάκη, Κ. (2000α). Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής Υπερκινητικότητα. *Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα*.

Κακουρός Ε., (2001), Το Υπερκινητικό Παιδί, *Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα*.

Keen, D., & Ward, S., (2004). Autistic spectrum disorder: a child population profile. *Autism*, 8, 39-48.

Kaplan, R.F., & Stevens, M.C. (2002). A review of adults ADHD: A neuropsychological and neuroimaging perspective. *CNS Spectrums*, 7, 355-362.

Kim P, Park JH, Choi CS, Choi I, Joo SH, Kim MK, et al. (2013) Effects of ethanol exposure during early pregnancy in hyperactive, inattentive and impulsive behaviors and MeCP2 expression in rodent offspring. *Neurochem Res* 38(3):620–31. doi: 10.1007/s11064-012-0960-5

Kim, P., Choi, C. S., Park, J. H., Joo, S. H., Kim, S. Y., Ko, H. M., . . . Shin, C. Y. (2014). Chronic exposure to ethanol of male mice before mating produces attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype along with epigenetic dysregulation of dopamine transporter expression in mouse offspring. *Journal of Neuroscience Research*, 92, 658-670. doi: 10.1002/ jnr.23275

Koyama, T., Tachimori, H., Oscada, H., & Kurita, H. (2006). Cognitive and symptoms profiles in high-functioning pervasive developmental disorder not otherwise specified and attention- deficit/ hyperactivity disorder. *Journey of Autism and Developmental Disorders*, 36, 373-380.

Lacey, P. (2001) Support Partnerships-Collaboration in Action. *London: David Fulton*

Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Lee SS, Willcutt E. (2005) Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Archives of General Psychiatry*; 62(8):896–902.

Lange, K.W. Reichl, S., Lange, K.M, Tucha, L., & Tucha, O. (2010). The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 2, 241- 255.

- Larsson, H., Chang, Z., D'onofrio, B.M., Lichtenstein, P. (2013b). The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Psychol. Med.*, 1–7
- Lasky-Su, J., Neale, B.M., Franke, B., Anney, R.J., Zhou, K., Maller, J.B. . . . Faraone, S.V. (2008b). Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *Am. J. Med. Genet. B Neuro. Psychiatr. Genet.* 147B, 1345–1354.
- Latham KE, Sapienza C, Engel N. (2012). The epigenetic loraX: gene-environment interactions in human health. *Epigenomics* 4:383–402. doi:10.2217/epi.12.31
- Lesch, K.P., Araragi, N., Waider, J., Van Den Hove, D., Gutknecht, L. (2012). Targeting brain serotonin synthesis: insights into neurodevelopmental disorders with long-term outcomes related to negative emotionality, aggression and antisocial behaviour. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 367, 2426–2443.
- Lewis CR, Staudinger K, Scheck L, Olive MF. (2013). The Effects of Maternal Separation on Adult Methamphetamine Self-Administration, Extinction, Reinstatement, and MeCP2 Immunoreactivity in the Nucleus Accumbens. *Front Psychiatry.* 4:55.10.3389/fpsyt.2013.00055
- Li, Z., Chang, S.H., Zhang, L.Y., Gao, L., Wang, J., (2014). Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review. *Psychiatry Res.* 219 (1), 10–24.
- Lindström K, Lindblad F, Hjern A. (2011) Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics* 127(5):858–65.
- Luo, M., Xu, Y., Cai, R., Tang, Y., Ge, M. M., Liu, Z. H., Wang, H. L. (2014). Epigenetic histone modification regulates developmental lead exposure induced hyperactivity in rats. *Toxicology Letters*, 225, 78-85.
- Luthman, J., Bassen, M., Fredriksson, A., et al. (1997), Functional changes induced by neonatal cerebral 6-hydroxydopamine treatment: effects of dose levels on behavioral parameters. *Behav Brain Res* 82 (2): 213-21.
- Maccani MA, Avissar-Whiting M, Banister CE, McGonnigal B, Padbury JF, Marsit CJ. (2010). Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with downregulation of miR-16, miR-21, and miR-146a in the placenta. *Epigenetics.* 5(7):583–589
- Makris, N., Biederman J., Monuteaux MC., Seidman LJ (2009), towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Neurosci* 31:36-49.
- Mathiesen, K.S., & Sanson, A. (2000). Dimensions of early childhood behavior problems: stability and predictors of change from 18 to 30 months. *Journal of Abnormal Child Psychiatry*, 28, 15-31.
- Masuo, Y., Ishido, M., Morita, M., et al. (2002) Effects of neonatal 6-hydroxydopamine lesion on the gene expression profile in young adults rats. *Neurosci Lett* 335 (2): 124-8.

- Masuo, Y., Morita, M., Oka, S., et al. (2004) Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regul Pept* 123(1-3): 225-34.
- Maughan. B., Rowe, R., Messer, J., Goodman, R., & Melzer, H. (2004). Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 609-21.
- Mayes, S.D., & Calhoun, S.L. (2004). Similarities and differences in Wechsler Intelligence Scale for Children- Third Edition (WISC-III) profiles: Support for subtest analysis in clinical referrals. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 559-572.
- Mayes, S.D., & Calhoun, S.L. (2007). Learning, attention, writing and processing speed in typical children with ADHD, autism, anxiety, depression and oppositional- deficit disorder. *Child Neuropsychology*, 13, 469-493.
- Mayes, S.D., & Calhoun, S.L. (2011). Impact of IQ, age, SES, gender, and race on autistic symptoms. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 749-757.
- Mayes, R., Bagwell, C., & Erkulwater, J. (2008). ADHD and the rise in stimulant use among children. *Harvard Review of Psychiatry*, 16(3), 151-166.
- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., et al. (2002). Case-control study of attention – deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(4):387-85.
- Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S.V., Guite, J., & Tsuang, M.T. (1997). Pregnancy, delivery and infancy complications and attention hyperactivity disorders: issues of gene-environment interaction. *Biological Psychiatry*, 41.
- Mill, J., & Petronis, A. (2008). Pre- and Peri- natal environmental risks for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49, 1020-1030.
- Mick, E., Todorov, A., Smalley, S., Hu, X., Loo, S., Todd, R.D. . . . Faraone, S.V. (2010). Family-based genome-wide association scan of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.
- Nagel, B.J. (2011). Altered white matter microstructure in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50, 282-292.
- Neuhaus, C., (1998). Το Υπερκινητικό Παιδί και τα προβλήματα του. Αθήνα : *Ελληνικά Γράμματα*
- Newcorn, J.H., Halperin, J.M., & Miller, C.J., (2009). ADHD with oppositionality and aggression. In. T.E Brown (Ed.), ADHD comorbidities. Handbook for ADHD complications in children and adults (pp. 157-179). USA: *American Psychiatry Publishing*.
- Nikolas, M. A., & Nigg, J. T. (2015). Moderators of neuropsychological mechanism in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 43, 271–281.

Nigg, J.T. (2006). What causes ADHD? Understanding What Goes Wrong and Why. New York, NY: *The Guilford Press*.

Nigg, J.T., Nikolas, M., & Burt, S.A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49, 863-873.

Nijmeijer, J.S., Hoekstra, P.J., Minderaa, R.B., Buitelaar, J.K., Altink, M.E., Buschgens, C.J., Fliers, E.A., Rommelse, N.N., Sergeant, J.A., & Hatman, C.A. (2009). PDD symptoms in ADHD, an independent familial trait? *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37, 443-453.

Νησιώτου, Ι. & Βλάχος, Φ. (2015) Νευροαναπτυξιακές διαταραχές: Συνοσηρότητα ή κοινή βιολογική βάση. *Παιδοψυχιατρική*.

Nomi, J. S., Bolt, T. S., Ezie, C. C., Uddin, L. Q., and Heller, A. S. (2017). Moment-to-moment BOLD signal variability reflects regional changes in neural flexibility across the lifespan. *J. Neurosci.* 37, 5539–5548.

O'Driscoll GA, Benkelfat C, Florencio PS, Wolff AL, Joobar R, Lal S, Evans AC (1999): Neural correlates of eye tracking deficits in first-degree relatives of schizophrenic patients: a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry*; 56:1127-1134.

Pagani LS. (2014) Environmental tobacco smoke exposure and brain development: the case of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 44:195–205.

Palmer, E. & Finger, S. (1978). An early description of ADHD (Inattentive Subtype): Dr. Alexander Chrichton and 'Mental Restlessness. *Child Psychology and Psychiatry Review*, 6, 66-73.

Παπαδάτος, Γ. (2011) Ψυχοφυσιολογία. Λειτουργίες του Εγκεφάλου και Μαθηματικά. 217-230. *Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου*.

Passarotti, A. M., & Pavuluri, M. N. (2011). Brain functional domains inform therapeutic interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder and pediatric bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(6), 897-914.

Perroud, N., Zewdie, S., Stenz, L., Adouan, W., Bavamian, S., Prada, P., Dayer, A. (2016). Methylation of serotonin receptor 3a in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: Link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depression and Anxiety*, 33, 45-55.

Πεχλιβανίδης, Α. (2012). Η εμπειρία από τη μελέτη της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής- υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) ενηλίκων στην Ελλάδα. *Ψυχιατρική*, 23:Π60-Π65.

Pham, A.V., & Hasson, R.M. (2014), Verbal and visuospatial working memory as predictors of children's reading ability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 29, 467-477.

Pietrzak RH, Goldstein MB, Malley JC, Johnson DC, Southwick SM. (2009) Subsyndromal posttraumatic stress disorder is associated with health and psychosocial difficulties in Veterans of Operations Enduring Freedom and Iraqi Freedom. *Depression and Anxiety*, 26:739–744.

Pires Tde O, da Silva CM, de Assis SG. (2013). Association between family environment and attention deficit hyperactivity disorder in children – mothers’ and teachers’ views. *BMC Psychiatry* 13:215–30.

Pliszka, S.R., McCracken, J.T., & Maas, J.W. (1996). Catecholamines in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Current perspectives. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 33-68.

Pliszka, S. R., Liotti, M., & Woldorff, M. G. (2000). Inhibitory control in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right- frontal response- inhibition mechanism. *Biol Psychiatry* 48(3): 238-46

Pliszka, S. R., Glahn, D. C., Semrud- Clikeman, M., et al. (2006). Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naïve or in long-term treatment. *Am J Psychiatry* 163(6):1052-65?

Polanczyk, G., Rohde, L.A., (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr. Opin. Psychiatry* 20, 386–392.

Rijlaarsdam, J., Cecil, C. A., Walton, E., Mesirov, M. S., Relton, C. L., Gaunt, T. R., . . . Barker, E. D. (2017). Prenatal unhealthy diet, insulin-like growth factor 2 gene (IGF2) methylation, and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in youth with early-onset conduct problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58, 19-27.

Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL, Revello S, Bale TL. (2013) Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci*. 33(21):9003–9012.

Rommelse, N.N.J., Altink, M.E., Fliers, E.A., Martin, N.C., Buschgens, C.J.M., Hartman, C.A., Buitelaar, J.K, Faraone, S.V., Sergeant, J.A., & Oosterlaan, J. (2009). Comorbid problems in ADHD: Degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes, Implications for a future DSM. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37, 793-804.

Rosenberg, J., Pennington, B.F., Willcutt, E.G., Olson, R.K. (2012). Gene by environmental interactions influencing reading disability and the inattentive symptom dimension of attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 243-251.

Rubia, K., Taylor, E., Smith, A. B., et al. (2001) Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry* 179:138-43.

Rubia, K., Cubillo, A., Smith, AB., Wooley, J Heyman, I., Brammer, MJ. (2010). Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 31:287-299.

Russell, V. A., (2003) Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Biobehav Rev* 27 (7): 671-82.

Rutter, M. (Ed.). (2008). Genetic effects on environmental vulnerability to disease. Chichester, UK: *Wiley*.

Sanchez-Mora, C., Richarte, V., Garcia-Martinez, I., Payerols, M., Corrales, M., Bosch, R. . . . Ribases, M., (2015). Dopamine receptor DRD4 gene and stressful life events in persistent attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*

Sagvolden, T., and Sergeant, J. A., (1998) Attention deficit/hyperactivity disorder—from brain dysfunctions to behaviour. *Behav Brain Res* 94 (1): 1-10.

Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., et al. (2005) A dynamic developmental theory of attention- deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/ impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 28(3): 397-419; discussion 419-69.

Schmitz, M., Denardin, D., Silva, T. L., et al. (2006). Association between alpha-2a-adrenergic receptor gene and ADHD inattentive type. *Biol Psychiatry* 60(10): 1028-33.

Schneider JS, Kidd SK, Anderson DW. (2013) Influence of developmental lead exposure on expression of DNA methyltransferases and methyl cytosine-binding proteins in hippocampus. *Toxicol Lett.* 217(1):75–81.

Schlotz, W., Jones, A., Phillips, D. I., Gale, C. R., Robinson, S. M., & Godfrey, K. M. (2010). Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 594-602.

Shumay, E., Fowler, J. S., & Volkow, N. D. (2010). Genomic features of the human dopamine transporter gene and its potential epigenetic States: Implications for phenotypic diversity. *PLoS ONE*, 5(6), e11067.

Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A., Bitter, I., (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 194, 204–211.

Sinzig, J., Walter, D., Doepfner, M., Sinzig, J., & Doepfner, M. (2009). Attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with autism spectrum disorder: symptoms or syndrome? *Journal of Attention Disorders*, 13, 117-126.

Sjowall, D., & Thorell, L. B. (2014). Functional impairments in attention deficit/hyperactivity disorder: The mediating role of neuropsychological functioning. *Developmental Neuropsychology*, 39, 187–204.

Skirrow, C., Hosang, G.M., Farmer, A.E., & Asherson, P. (2012). An update on the debated association between ADHD and bipolar disorder across the lifespan. *Journal of Affective Disorders*, 141, 143-159.

Smalley SL, Bailey JN, Palmer CG, Cantwell DP, McGough JJ, Del'Homme MA, Asarnow JR, Woodward JA, Ramsey C, Nelson SF (1998) Evidence that the dopamine D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 3:427–430 + 2002

- Smith, A., Taylor, E., Rogers, J. W., Newman S., & Rubia, K. (2002). Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, 529-542
- Smith, B.H.; Barkley, R.A.; Shapiro, C.J. (2007). "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder". In Mash, Eric J.; Barkley, Russell A. *Assessment of Childhood Disorders* (4th ed.). New York, NY: Guilford Press. pp. 53–131. ISBN 978-1-59385-493-5.
- Solanto, M. V. (2002) Dopamine dysfunction in ADHD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res* 130(1-2): 65-71.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, . . .Sergeant J (2013). "Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments". *Am J Psychiatry*. 170 (3): 275–289.
- Sonuga – Barke, E. J. (2002). The dual pathway model of ADHD: a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 130(1-2): 29-36.
- Sripada, C.S., Kessler, D., & Angstadt, M. (2014). Lag in maturation of the brains intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(39), 14259-14264.
- Stevenson, J. (1994). Genetics of ADHD. Paper presented at the annual meeting of the Professional Group for ADD and Related Disorders, London.
- Still, G. F. (1902). Some abnormal psychological conditions in children. *Lancet*, 10081012, 1077-1082, 1163-1168.
- Stergiakouli, E., Hamshere, M., Holmans, P., Langley, K., Zaharieva, I., Hawi, Z. . . . Thapar, A. (2012). Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am. J. Psychiatry* 169, 186–194
- Swanson, J., Oosterlaan, J., Murias, M., Schuck, S., Flodman, P., Spence, M. A. . . .& Posner, M., (2000). Attention deficit/hyperactivity disorder children with a 7-repeat allele of the dopamine receptor D4 gene have extreme behavior but normal performance on critical neuropsychological tests of attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 4754-4759.
- Toplak, M. E., Jain, U., and Tannock, R. (2005) Executive and motivational processes in adolescents with Attention- Deficit- Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Funct* 1(1): 8
- Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E., & Seidman, L.J. (2007). Meta-analysis of structural imaging finding in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 61, 1361-1369.
- Van den Meere, J. (1996). The role of inattention in hyperactivity disorders. In S. Sandberg (Ed.), *Monographs on child and adolescent psychiatry: Hyperactivity disorders*. Cambridge University Press.

Van Dongen-Boomsma, M., Vollebregt, M. A., Buitelaar, J. K., & Slaats-Willemse, D. (2014). Working memory training in young children with ADHD: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55, 886–896.

Vucetic, Z., Totoki, K., Schoch, H., Whitaker, K. W., Hill-Smith, T., Lucki, I., & Reyes, T. M. (2010). Early life protein restriction alters dopamine circuitry. *Neuroscience*, 168, 359–370.

Williams, D.L., & Minshew, N.J. (2007). Understanding autism and related disorders: What has imagine taught us? *Neuroimaging Clinics of North America*, 17, 495-509.

Williams, J. H., & Ross, L. (2007) Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16(4): 243-53.

Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu LQ (June 2012). "Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis". *Molecular Neurobiology*. 45 (3): 605–20.

Yang, L., Neale, B.M., Liu, L., Lee, S.H., Wray, N.R., Ji, N. . . . Hu, X. (2013). Polygenic transmission and complex neuro developmental network for attention deficit hyperactivity disorder: genome-wide association study of both common and rare variants. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 162B, 419–430.

Zhou, K., Dempfle, A., Arcos-Burgos, M., Bakker, S.C., Banaschewski, T., Biederman, J. . . . Asherson, P. (2008). Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 1392–1398.