

Czego dowiedzieliśmy się o ADHD dzięki czynnościowym badaniom neuroobrazowym?

What have we learned about ADHD from the functional imaging studies?

Katedra i Klinika Psychiatrii CM w Bydgoszczy UMK w Toruniu. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Aleksander Araszkiewicz
Correspondence to: Klinika Psychiatrii, Oddział Dzienny Rehabilitacyjny Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, ul. Kurpińskiego 19, 85-096 Bydgoszcz,
tel.: 52 585 42 70, e-mail: gosiadabkowska@yahoo.com
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Czynnościowe badania neuroobrazowe dostarczają informacji o aktywności metabolicznej i przewodzeniu neuronalnym. W ocenie aktywności mózgu u osób z ADHD (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) stosowano różne techniki. Przeprowadzono badania w spoczynku i podczas wykonywania testów poznawczych. Celem pracy jest przegląd literatury na temat wyników badań neuroobrazowych w ADHD, szczególnie z wykorzystaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego, tomografii emisji pozytronowej, tomografii pojedynczego fotonu. Za pomocą różnorodnych technik czynnościowego obrazowania stosowanych podczas zadań behawioralnych lub u osób z uszkodzeniem funkcji można uzyskać informacje nie tylko o roli obszarów mózgu, ale i o dotychczas nieznanymi strategiach zachowania i funkcji poznawczych. Osłabione zdolności przystosowawcze we włączaniu poszczególnych regionów mózgu i związane z tym trudności adaptacyjne do nowych wymagań poznawczych wymuszają większy wysiłek podczas procesów przetwarzania. Zawarte w artykule informacje sugerują, że ADHD charakteryzuje się osłabioną aktywnością neuronalną oraz nadaktywnością – zwłaszcza tych obszarów mózgu, które mogą pełnić rolę kompensującą i wyrównującą utrudnione funkcjonowanie osób z ADHD. Głównym podłożem ADHD mogą być nieprawidłowości w aktywności połączeń korowo-prążkowiowych, niemniej jednak jest coraz więcej danych o zaburzeniach w innych lokalizacjach, takich jak mózdzek i płaty ciemieniowe u osób z ADHD. Potrzebne są dalsze badania czynnościowe w celu wyjaśnienia roli innych regionów poza siecią połączeń czołowo-prążkowiowych w patofizjologii ADHD.

Słowa kluczowe: zaburzenie hiperkinetyczne, czynnościowe badania neuroobrazowe, mózg, dzieci, fizjopatologia, strategie poznawcze, czynnościowa komunikacja

Summary

Functional imaging techniques provide information about metabolic activity and neural signalling in populations of neurons. Brain activation in ADHD has been assessed using a variety of techniques. The studies have been conducted in resting subjects and under varying conditions of cognitive stress. The aim of this article is to review the neuroimaging literature in ADHD, mainly in functional magnetic resonance imaging, positron emission tomography and single photon emission tomography. Through the use of various functional imaging techniques in conjunction with behavioural data and lesion studies we are now able to learn not only about the function of a brain region, but also about the use of covert behavioural and cognitive strategies. The impaired flexibility in recruiting brain regions and associated strategies limit adaptation to new cognitive demands as they present and may require more effort in processing. This article presents findings suggesting that ADHD should be characterized not only by neural hypoactivity, but neural hyperactivity as well, in regions of the brain that may relate to compensatory brain and behavioural functioning. The frontostriatal dysfunction may be central to the pathophysiology of ADHD, but there is now substantial evidence of functional alterations in regions outside the frontostriatal circuitry in ADHD, most notably in the cerebellum and the parietal lobes. More research is needed to elucidate the nature of contributions of nonfrontostriatal regions to the pathophysiology of ADHD.

Key words: attention-deficit/hyperactivity disorder, functional imaging, brain, children, physiopathology, cognitive strategies, functional connectivity

WPROWADZENIE

Do czynnościowych badań neuroobrazowych zalicza się czynnościowy rezonans magnetyczny (fMR), pozytonową tomografię emisyjną (PET), tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT), spektroskopię rezonansu magnetycznego (MRS), obrazowanie tensora dyfuzji (DTI), badanie perfuzyjne rezonansu magnetycznego. Pozwalają one na ocenę nasilenia metabolizmu tkanki mózgowej i przepływu mózgowego krwi.

U pacjentów z zaburzeniem hiperkinetycznym (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) w badaniach czynnościowych najczęściej obserwuje się zmniejszenie przepływu krwi, zmiany metabolizmu glukozy, głównie w prawej korze przedczołowej, w jądrach podstawy – jądrze ogoniastym, gałce bladej, skorupie i w spoidle wielkim oraz w mózdku. Prześledzenie życiowo rozwoju włókien substancji białej umożliwia technika bazująca na pomiarze dyfuzji wody w mózgu – obrazowanie tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging*, DTI). Badanie to odzwierciedla budowę komórkową i przepływ wody, dostarczając informacji na temat strukturalnej organizacji mózgu – układu przestrzennego, wymiaru aksonów, mielinizacji dróg włókien. Pozwala ocenić zakłócenia w neuronalnych połączeniach okolic korowo-korowych i korowo-podkorowych. Za pomocą tej metody u dzieci z ADHD zaobserwowano spadek frakcjonowanej anizotropii w prawym dodatkowym polu ruchowym, w prawej przedniej gałęzi torebki wewnętrznej, prawym konarze mózgu, lewym środkowym konarze mózdku, lewej półkuli mózdku⁽¹⁾. Wyniki tego badania wskazują na wczesne zmiany w istocie białej u osób z ADHD.

Badania za pomocą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (proton MRS) ujawniają wysoki poziom przekazu glutaminergicznego w przednim zakręcie kory obręczy u pacjentów z ADHD, co wskazuje na dysfunkcję glutaminergiczną w tym zaburzeniu⁽²⁾. Metoda ta pozwala na nieinwazyjne prześledzenie dynamicznych zmian metabolizmu mózgu.

Czynnościowe badania rezonansem magnetycznym pokazują, że pacjenci z ADHD włączają nieprawidłowe regiony dla procesów związanych z uwagą. Obserwuje się zmniejszenie prawostronnej aktywacji w przednim zakręcie obręczy podczas koncentracji, wzrost aktywacji połączenia czołowo-prążkowiowego i wyspy podczas reorientacji oraz spadek aktywacji czołowo-prążkowiowej podczas kontroli wykonawczej⁽³⁾. U osób z ADHD nie tylko może być zmniejszona aktywność obwodu czołowo-prążkowiowego, ale uruchamiane są podczas rozwoju alternatywne, kompensujące regiony mózgu, gdy wymagana jest kontrola i uwaga^(3,4).

Dotychczasowe wyniki czynnościowych badań neuroobrazowych wskazują na różnice w kognitywnej kontroli pacjentów z ADHD i osób zdrowych związane z odmienną aktywacją regionów mózgu⁽³⁾. W badaniach tych ujawniono redukcję aktywacji w takich obszarach mózgu, jak kora przedczołowa i prążkowie podczas zadań wymagających od uczestników hamowania nasuwających się tendencji, na przykład podczas testu go/no-go lub testu Stroopa⁽⁵⁾. Podczas zadań poznawczych obserwowano u chorych z ADHD spadek aktywności

w przednim zakręcie obręczy⁽⁶⁾. Wyniki tych i podobnych badań w czasie wykonywania zadań poznawczych wskazywały, że obniżenie aktywności kory przedczołowej i prążkowie jest podstawową zmianą leżącą u podłoża problemów wynikających z tego zaburzenia^(3,7,8). Badania neuroanatomiczne pozwalają łączyć deficyty kognitywne w badaniach czynnościowych związanych z siecią między korą czołową a prążkowie z wynikami badań strukturalnych, wykazujących spadek gęstości istoty białej u dzieci z ADHD i ich rodziców⁽⁹⁾. Deficyty połączeń czołowo-prążkowiowych odpowiadają za trudności poznawcze i motywacyjne u osób z ADHD^(10,11), z kolei nadruchliwość może mieć inne podłoże neurobiologiczne. Badanie czynnościowe ruchów pacjentów z ADHD wiązało się ze spadkiem aktywności okolic potylicznych i pierwotnej kory ruchowej⁽¹²⁾. Obserwowane dysfunkcje wykonawcze, szczególnie braki w hamowaniu odpowiedzi, były podstawą modelu zaproponowanego przez Barkleya, postulującego udział deficytów korowych w hamowaniu odpowiedzi⁽¹³⁻¹⁵⁾. Czynnościowe badania w spoczynku za pomocą SPECT i PET, opierające się na ocenie krążenia mózgowego lub metabolizmu glukozy, wskazują na obniżoną perfuzję w okolicy czołowej^(16,17), regionu prążkowie. Odnotowano również wzrost przepływu w tych okolicach⁽¹⁸⁾. Podczas zadań poznawczych zaobserwowano spadek neuronalnej aktywności w okolicy czołowej⁽¹⁹⁾, grzbietowej przedniej korze obręczy⁽²⁰⁻²²⁾ i w prążkowie^(4,23,24), donoszono także o wzroście aktywności w okolicy przedniego zakrętu czołowego. Podczas czynności poznawczych, takich jak pamięć operacyjna, funkcje przestrzenne, możliwości decyzyjne, pamięć epizodyczna, różne aspekty uwagi, zanotowano spadek aktywności w okolicy czołowej^(8,25-28), przednim zakręcie i prążkowie^(7,29), ale też przeciwstawne wyniki⁽³⁰⁾, co może być spowodowane heterogenicznością ADHD.

Płaty czołowe są najczęściej oceniane w badaniach czynnościowych mózgu. Wyniki większości prac wskazują wyłącznie na spadek aktywności tej okolicy mózgu u pacjentów z ADHD⁽³¹⁻³³⁾. Część autorów donosiła o spadku aktywności w płatach czołowych, ale w niektórych miejscach tych płatów jednocześnie obserwowano wzrost aktywności^(25,34-36). W kilku badaniach nie zanotowano różnicy w aktywności płatów czołowych między wynikami pacjentów z ADHD a osobami zdrowymi. Pojedyncze prace wskazywały nawet na wzrost aktywności tej okolicy u chorych z ADHD. Istnieją doniesienia o spadku aktywności u chłopców w prawym płacie czołowym, z kolei u dziewcząt – w lewym płacie czołowym⁽³¹⁾, ewentualnie o zdecydowanie większym spadku aktywności u dziewcząt⁽³⁵⁾. Odnotowano spadek aktywności w korze przedczołowej⁽³³⁻³⁷⁾, choć przeprowadzono też badania, podczas których obserwowano wzrost aktywności tej okolicy⁽²⁵⁾.

Czynnościowe neuroobrazowanie jąder podstawy u dzieci z ADHD ujawniało istotny spadek aktywności prążkowie w porównaniu z grupami kontrolnymi. Z drugiej strony badania skupiające się na ocenie czynnościowej jądra ogoniastego lub skorupy już w większości nie odnotowywały spadku aktywności tych składowych jąder podstawy^(33,35-37). Rubia i wsp. obserwowali znaczący spadek aktywności jądra ogoniastego lewostronnie u adolescentów z ADHD⁽³⁶⁾. Tylko u dziewcząt

z ADHD zarejestrowano spadek perfuzji w tylnym regionie skorupy po obu stronach⁽³⁵⁾. W niektórych badaniach nie wykazano różnicy w aktywności jąder podstawy zarówno podczas spoczynku, jak i podczas wykonywania zadań poznawczych⁽³⁴⁾. W czynnościowych badaniach mózdzku w spoczynku ujawniono obniżoną perfuzję⁽¹⁷⁾, ale i wzrost aktywności mózdzku u leczonych metylofenidatem⁽³⁸⁾.

Coraz więcej prac wskazuje na istotną rolę mózdzku w problemach osób z ADHD. Czynnościowe badania mózdzku podczas testów poznawczych dowiodły, że dzieci z ADHD popełniały więcej błędów, zwłaszcza podczas stymulacji dodatkowymi bodźcami⁽²⁰⁾. Wykazały również spadek aktywności mózdzku w odpowiedzi na stymulację bodźcami oczekiwanymi, ale w nieoczekiwanym czasie, a w przednim zakręcie obręczy w odpowiedzi na nieoczekiwane bodźce w oczekiwanym czasie. Stwierdzone nieprawidłowości mogą odpowiadać za trudności w planowaniu działania u pacjentów z ADHD. Odchylenia te leżą u podłoża hipotezy, że podstawą problemów w planowaniu i organizacji u chorych z ADHD jest osłabienie połączeń między mózdzkiem a okolicą przedczołową. Anomalie w funkcjach, za które odpowiada mózdzek, są wspólne dla rodziny i pacjenta i mogą być rodzinnym czynnikiem ryzyka ADHD⁽²²⁾. Także u rodzeństwa chorych stwierdzano osłabienie funkcji związanych z mózdzkiem. Obecnie wysuwane są hipotezy o szczególnym udziale mózdzku w procesach pamięci operacyjnej^(39,40). Podczas zadań oceniających pamięć operacyjną obserwowano spadek aktywności w lewej dolnej części mózdzku⁽⁴¹⁾. Sugeruje się, że dysfunkcje mózdzku mogą leżeć u podłoża gorszych zdolności pacjentów z ADHD do przewidywania następstw wydarzeń, co może odgrywać rolę w trudnościach adaptacyjnych i skłonnościach do zachowań impulsywnych.

W badaniach, które oceniały aktywność płatów ciemieniowych w spoczynku, u pacjentów z ADHD odnotowywano wzrost perfuzji w okolicy związanej z czuciem ustrojowym⁽⁴²⁾ czy z nadwrażliwością na bodźce⁽⁴³⁾. W kilku badaniach czynnościowych obserwowano wzrost aktywności płatów ciemieniowych u dzieci z ADHD w spoczynku w porównaniu ze zdrowymi⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Inne prace tego nie potwierdziły, a ich autorzy stwierdzili spadek obrotu glukozy u dorosłych z dodatnim wywiadem w kierunku ADHD w dzieciństwie⁽³³⁾, wzrost obrotu glukozy w płatach ciemieniowych tylko u chłopców⁽³⁷⁾ lub spadek tylko u dziewcząt z diagnozą ADHD⁽³⁵⁾. Uzyskiwano również wyniki niepotwierdzające jakichkolwiek różnic między chorymi z ADHD i zdrowymi osobami w aktywności płatów ciemieniowych podczas wykonywania zadań poznawczych i w spoczynku⁽³⁴⁾.

W badaniach czynnościowych płatów ciemieniowych podczas testów poznawczych wykazano, że odgrywają one znaczącą rolę w takich funkcjach, jak: hamowanie, przerzutność uwagi, selektywność uwagi, czujność, pamięć epizodyczna i funkcje motoryczne. Szczególnie uwaga związana jest z górną korą ciemieniową. Obserwowano spadek aktywności tej okolicy podczas niepowodzeń w hamowaniu w trakcie testów poznawczych⁽⁴⁷⁾. Słabsza aktywność niektórych okolic płata ciemieniowego podczas zadań poznawczych może być związana z osłabieniem zdolności adaptacyjnych umożliwiających unikanie błędów. Odnotowano spadek aktywności w poszcze-

gólnych partiach płatów ciemieniowych podczas zadań wymagających różnych aspektów uwagi, a także podczas zadań motorycznych⁽¹²⁾. W niektórych okolicach stwierdzono wzrost aktywności, interpretowany jako kompensacja deficytu uwagi⁽²⁴⁾, pamięci epizodycznej⁽⁴⁸⁾, funkcji wzrokowo-przestrzennych. W okolicy czuciowej obserwuje się hiperperfuzję, która może być związana z nadwrażliwością sensoryczną⁽⁴⁵⁾.

Nieprawidłowości w aktywności okolicy ciemieniowej leżą u podłoża zaburzeń uwagi, osłabionego monitorowania funkcji wykonawczych, gorszego planowania ruchów. Rejony te uczestniczą także w kompensowaniu deficytu aktywności przedniego zakrętu czołowego.

Niewiele jest wyników czynnościowych badań płatów skroniowych w spoczynku. Między innymi obserwowano spadek przepływu w prawym środkowym zakręcie skroniowym. Zanotowany wzrost przepływu w potyliczno-skroniowych polach wzrokowych⁽⁴²⁾ może być wymuszony przez konieczność poprawy procesów wzrokowych u pacjentów z ADHD. Przepływ w korze skroniowej jest odwrotnie skorelowany ze stopniem osłabienia funkcji poznawczych i motorycznych. Odnotowano też w pojedynczym badaniu lepszy metabolizm glukozy w hipokampie u dziewcząt z ADHD w porównaniu z grupą kontrolną⁽⁴⁹⁾.

Wyniki badań czynnościowych u pacjentów z ADHD dotyczących płatów skroniowych są niejednoznaczne. Obserwowano spadek obrotu glukozy w przedniej i tylnej części lewego płata skroniowego⁽³³⁾, spadek wykorzystania glukozy w prawym płacie skroniowym u chłopców z ADHD⁽³⁷⁾ lub wzrost obrotu glukozy w środkowej części prawego płata skroniowego⁽³⁵⁾. Różne dane uzyskiwano w zależności od płci badanych pacjentów. W niektórych badaniach nie stwierdzono różnicy w aktywności płatów skroniowych między chorymi z ADHD a grupami kontrolnymi⁽³⁴⁾.

Wyniki czynnościowej oceny okolic skroniowych podczas zadań poznawczych świadczą o spadku aktywności w okolicach skroniowych, prawdopodobnie w związku z procesami językowymi. Odnotowano spadek aktywności lewej okolicy skroniowej w czasie testów poznawczych, w których wykorzystuje się umiejętności werbalne⁽²⁸⁾. Obserwowano także spadek w regionie środkowego zakrętu skroniowego, który bierze udział w procesie reakcji na bodźce słuchowe w trakcie podziału uwagi na bodźce wzrokowe i słuchowe⁽⁵⁰⁾. Spadek aktywności w lewym zakręcie hipokampa i lewej wyspie podczas zadań wymagających wyboru (decyzji) może tłumaczyć trudności z odrzucaniem gratyfikacji i preferowanie uzyskiwania natychmiastowej nagrody⁽⁵¹⁾. Spadek aktywności w płatach skroniowych w połączeniach podkorowych z wyspą i prawym jądrem podstawy w czasie wybranych zadań może wiązać się ze zmianami w płatach skroniowych odpowiedzialnymi za zaburzenia uwagi podczas rzadkich zadań⁽⁵²⁾. Obserwowano spadek obrotu glukozy w prawej tylnej części płata skroniowego⁽¹¹⁾ w trakcie testu uwagi ciągłej z bodźcem słuchowym. Odnotowano również przeciwstawne obserwacje – kompensacyjny wzrost wykorzystania płatów skroniowych u dzieci z ADHD. Stwierdzono wzrost aktywności lewego środkowego i górnego zakrętu skroniowego podczas testu go/no-go przy jednoczesnym spadku aktywności w przednio-bocznym zakręcie korowym związanym z deficytem w motoryce i wyrównującym te braki.

Badania czynnościowe w spoczynku wskazują na spadek przepływu w zakręcie środkowym, ale i zwiększony przepływ w okolicy potyliczno-skroniowej, być może w odpowiedzi na trudności w przetwarzaniu bodźców wzrokowych. Czynnościowe badania podczas testów kognitywnych sugerują u osób z ADHD ograniczenie zdolności do wykorzystania płatów skroniowych w procesach językowych, trudności w przetrzutności uwagi w obecności rzadkich bodźców i ograniczenie zdolności w zakresie procesów kognitywno-emocjonalnych. Z drugiej strony osoby z ADHD mogą wykorzystywać płaty skroniowe do kompensacji deficytów związanych z innymi regionami mózgu. Dysfunkcja płatów skroniowych w przebiegu ADHD może być wynikiem opóźnionego dojrzewania tej okolicy u tych pacjentów⁽⁵³⁾.

Uzyskano różne wyniki badań czynnościowych okolicy płatów potylicznych u pacjentów z ADHD. Część badań wskazywała na spadek obrotu glukozy po obu stronach⁽³³⁾, spadek tylko po stronie lewej u chłopców⁽³⁷⁾, wzrost wykorzystania glukozy jedynie po stronie prawej u obu płci⁽³⁵⁾ lub brak różnicy w aktywności w porównaniu z osobami zdrowymi⁽³⁴⁾.

PODSUMOWANIE

Czynnościowe badania neuroobrazowe coraz częściej wykonuje się u pacjentów z ADHD w celu prześledzenia wzorów aktywności mózgu w odpowiedzi na zadania poznawcze. Dostarczają one wiedzy na temat aktywności metabolicznej i przekazu neuronalnego komórek mózgu. Wyniki czynnościowego neuroobrazowania wskazują na deficyty funkcji wykonawczych u osób z ADHD⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Deficyty poznawcze u osób z ADHD mogą być wynikiem stwierdzanych zaburzeń połączeń między mózdzkiem, korą przedczołową i jądrami podstawy. Niewykluczone, że u podłoża zaburzeń uwagi leżą odchylenia w aktywności okolic ciemieniowych. Obserwowane nieprawidłowości w aktywności płatów skroniowych mogą być podłożem trudności językowych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ashtari M., Kumra S., Bhaskar S.L. i wsp.: Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 448-455.
2. Moore C.M., Biederman J., Wozniak J. i wsp.: Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 316-318.
3. Konrad K., Neufang S., Hanisch C. i wsp.: Disfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder, evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 2006; 59: 643-651.
4. Durston S., Tottenham N.T., Thomas K.M. i wsp.: Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 871-878.
5. Suskauer S.J., Simmonds D.J., Fotedar S. i wsp.: Functional magnetic resonance imaging evidence for abnormalities in response selection in attention deficit hyperactivity disorder:

differences in activation associated with response inhibition but not habitual motor response. *J. Cogn. Neurosci.* 2007; 20: 478-493.

6. Bush G., Frazier J.A., Rauch S.L. i wsp.: Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1542-1552.
7. Strohle A., Stoy M., Wrase J. i wsp.: Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage* 2008; 39: 966-972.
8. Stevens M.C., Pearson G.D., Kiehl K.A.: An FMRI auditory oddball study of combined-subtype attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 1737-1749.
9. Casey B.J., Epstein J.N., Buhle J. i wsp.: Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 1729-1736.
10. Durston S.: Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? *Dev. Psychopathol.* 2008; 20: 1133-1143.
11. Smith A.B., Taylor E., Brammer M. i wsp.: Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1044-1051.
12. Mostofsky S.H., Rimrodt S.L., Schafer J.G. i wsp.: Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder, a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biol. Psychiatry* 2006; 59: 48-56.
13. Barkley R.A.: Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol. Bull.* 1997; 121: 65-94.
14. Bush G., Valera E.M., Seidman L.J.: Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1273-1284.
15. Paloyelis Y., Mehta M.A., Kuntsi J. i wsp.: Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Rev. Neurother.* 2007; 7: 1337-1365.
16. Langleben D.D., Austin G., Krikorian G. i wsp.: Interhemispheric asymmetry of regional cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Nucl. Med. Commun.* 2001; 22: 1333-1340.
17. Kim B.N., Lee J.S., Shin M.S. i wsp.: Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 252: 219-225.
18. Teicher M.H., Anderson C.M., Polcari A. i wsp.: Functional deficits in basal ganglia of children with attention deficit. Hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat. Med.* 2000; 6: 470-473.
19. Rubia K., Halari R., Smith A.B. i wsp.: Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2008; 165: 889-897.
20. Durston S., Davidson M.C., Mulder M.J. i wsp.: Neural and behavioral correlates of expectancy violations in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2007; 48: 881-889.
21. Zang Y.F., Jin Z., Weng X.C. i wsp.: Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for hypo-frontality. *Brain Dev.* 2005; 27: 544-550.
22. Mulder M.J., Baeyens D., Davidson M.C. i wsp.: Familial vulnerability to ADHD affects activity in the cerebellum in addition to the prefrontal systems. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2008; 47: 68-75.
23. Booth J.R., Burman D.D., Meyer J.R. i wsp.: Larger deficits in brain networks for response inhibition than for visual selective attention in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J. Child Psychol. Psychiatry* 2005; 46: 94-111.

24. Epstein J.N., Casey B.J., Toney S.T. i wsp.: ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2007; 48: 899-913.
25. Schweitzer J.B., Faber T.L., Grafton S.T. i wsp.: Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 278-280.
26. Cao Q., Zang Y., Zhu C. i wsp.: Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Brain Res.* 2008; 1219: 159-168.
27. Sheridan M.A., Hinshaw S., D'Esposito M.: Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2007; 46: 1357-1366.
28. Vaidya C.J., Bunge S.A., Dudukovic N.M. i wsp.: Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1605-1613.
29. Vance A., Silk T.J., Casey M. i wsp.: Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol. Psychiatry* 2007; 12: 826-832.
30. Schulz H., Tang C.Y., Fan J. i wsp.: Differential prefrontal cortex activation during inhibitory control in adolescents with and without childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2005; 19: 390-402.
31. Baving L., Laucht M., Schmidt M.H.: Atypical frontal brain activation in ADHD: preschool and elementary school boys and girls. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1999; 38: 1363-1371.
32. Sieg K.G., Gaffney G.R., Preston D.F. i wsp.: SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin. Nucl. Med.* 1995; 20: 55-59.
33. Zametkin A.J., Nordahl T.E., Gross M. i wsp.: Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N. Engl. J. Med.* 1990; 232: 1361-1366.
34. Amen D.G., Carmichael B.D.: High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann. Clin. Psychiatry* 1997; 9: 81-86.
35. Ernst M., Liebenauer L.L., King C. i wsp.: Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1994; 33: 858-868.
36. Rubia K., Overmeyer S., Taylor E. i wsp.: Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 891-896.
37. Zametkin A.J., Liebenauer L.L., Fitzgerald G.A. i wsp.: Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 333-340.
38. Anderson C.M., Polcari A., Lowen S.B. i wsp.: Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1322-1328.
39. Cabeza R., Nyberg L.: Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J. Cogn. Neurosci.* 2000; 12: 1-47.
40. Desmond J.E., Gabrieli J.D.E., Wagner A.D. i wsp.: Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J. Neurosci.* 1997; 17: 9675-9685.
41. Valera E.M., Faraone S.V., Biederman J. i wsp.: Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 439.
42. Lee J.S., Kim B.N., Kang E. i wsp.: Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 24: 157-257.
43. Aston-Jones G., Rajkowski J., Cohen J.: Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 1309-1320.
44. Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P.: Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch. Neurol.* 1984; 41: 825-829.
45. Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P.: Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet* 1990; 335: 8-11.
46. Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P. i wsp.: Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 48-52.
47. Rubia K., Smith A.B., Brammer M.J. i wsp.: Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naive adolescents with ADHD. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1067-1075.
48. Krauel K., Duzel E., Hinrichs H. i wsp.: Impact of emotional salience on episodic memory in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 2007; 61: 1370-1379.
49. Ernst M., Cohen R.M., Liebenauer L.L. i wsp.: Cerebral glucose metabolism in adolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1997; 36: 1399-1406.
50. Shafritz K.M., Marchione K.E., Gore J.C. i wsp.: The effects of methylphenidate on neural systems of attention in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 1990-1997.
51. Ernst M., Kimes A.S., London E.D. i wsp.: Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 1061-1070.
52. Rubia K., Smith A.B., Brammer M.J. i wsp.: Temporal lobe dysfunction in medication-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. *Biol. Psychiatry* 2007; 62: 999-1006.
53. Oades R.D.: Frontal, temporal and lateralized brain function in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a psychophysiological and neuropsychological viewpoint on development. *Behav. Brain Res.* 1998; 94: 83-95.
54. Nigg J.T., Goldsmith H.H., Sachek J.: Temperament and attention deficit hyperactivity disorder: the development of a multiple pathway model. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 2004; 33: 42-53.
55. Sonuga-Barke E.J.: Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1231-1238.
56. Castellanos F.X., Sonuga-Barke E.J., Milham M.P. i wsp.: Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn. Sci.* 2006; 10: 117-123.