

Czego dowiedzieliśmy się o ADHD dzięki strukturalnym badaniom neuroobrazowym?

What have we learned about ADHD from the structural neuroimaging 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

Zaburzenie hiperkinetyczne (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) należy do najczęściej obserwowanych zaburzeń behawioralnych okresu dzieciństwa. Może być rozpatrywane jako zróżnicowane zaburzenie rozwojowe, charakteryzujące się różnorodną ekspresją kliniczną, u podłoża którego leżą różne czynniki prowadzące do dysfunkcji systemu nerwowego. Badania neuroobrazowe u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wieku rozwojowego przyczyniają się do przybliżenia wyjaśnienia patofizjologii zaburzeń psychicznych u dzieci. W ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost częstości wykorzystania techniki neuroobrazowania do identyfikacji odchyłeń w mózgu dzieci z zaburzeniem hiperkinetycznym. Strukturalne badania neuroobrazowe pokazują nieprawidłowości w okolicach mózgu i sieci połączeń kluczowych, które mogą być podłożem objawów ADHD, takich jak zaburzenia uwagi i behawioralne. Wyniki tych badań sugerują dysfunkcje połączeń czołowo-podkorowych jako podłoże patofizjologii ADHD. Obecnie wzrasta liczba doniesień o roli innych regionów mózgu, takich jak mózdzek, płaty ciemieniowe i skroniowe w etiologii tego zaburzenia. Wskazuje się głównie na deficyty we wspomnianych regionach, spadek objętości. Niektóre prace mówią o powiększeniu części obszarów mózgu jako kompensacji obserwowanych deficytów. Odkładając na bok brak jednoznacznych wyników uzyskanych za pomocą neuroobrazowania, należy zastanowić się nad ich interpretacją.

Słowa kluczowe: zaburzenie hiperkinetyczne, strukturalne badania neuroobrazowe, dzieci, odchylenia, mózg, fizjopatologia, badania morfometryczne, rezonans magnetyczny

Summary

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) belongs to the most common behavioural disorders of childhood. ADHD can be conceptualised as a diverse developmental disorder characterised by a variable clinical expression, which is underlain by heterogeneity leading to the neural system dysfunction. Neuroimaging for childhood psychiatric disorders has the potential to increase our understanding of the pathophysiology of childhood mental disorders. In recent years, neuroimaging techniques have been used with increasing frequency in attempts to identify structural and functional abnormalities in the brains of children with ADHD. Structural imaging methods have localized abnormalities in key brain regions and neural networks associated with cognition and behaviour consistent with the clinical picture of ADHD. Structural imaging studies suggest that the ADHD pathophysiology would be conditioned by the dysfunction in fronto-subcortical pathways. Currently increasing is the evidence that other brain regions such as the cerebellum, the parietal lobes and temporal lobes may also have an important role in this condition. The findings generally suggest deficits in the brain areas mentioned above, with decreased volumes. However, it is also evident that some areas show enlargement as a compensation for the observed deficits. Apart from the issue of reliability, there is a more basic question about how the results of neuroimaging studies are to be interpreted.

Key words: attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), structural neuroimaging, children, abnormalities, brain, physiopathology, morphometric study, magnetic resonance imaging

WSTĘP

Obecnie uważa się, iż ADHD (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) jest przewlekłym zaburzeniem rozwojowym występującym nie tylko w dzieciństwie, ale i w dorosłości, przynajmniej u 30% pacjentów z wcześniejszą diagnozą w dzieciństwie⁽¹⁾. W ostatnich latach w związku z identyfikacją odchyleń strukturalnych i funkcjonalnych mózgu obserwuje się istotny wzrost liczby badań z zastosowaniem metod neuroobrazowania u osób z zaburzeniem hiperkinetycznym. Dziś najbardziej podkreślane jest biologiczne podłoże choroby, choć w przeszłości stosowano krzywdzące określenia, takie jak „defekt kontroli moralnej” – użył go brytyjski pediatra Still w 1902 roku⁽²⁾. Jednocześnie Still był jednym z pierwszych, który podłożył trudności w hamowaniu swoich zachowań u tych dzieci upatrywał w subtelnych zmianach fizycznych, jak odchylenia strukturalne lub gorsze odżywienie komórek nerwowych. Do wzrostu popularności hipotezy o biologicznym uwarunkowaniu nadruchości przyczyniła się pandemia zapalenia mózgu w latach 1917-1926. U części dzieci w wyniku zapalenia mózgu zaobserwowano zmianę zachowania z objawami nadruchości⁽³⁾. Sądzono, iż przyczynami zaburzeń nadruchości, działań impulsywnych, zachowań niezgodnych z regułami społecznymi są zapalenia mózgu, ale także urazy mózgu czy dziedziczne nieprawidłowości jego struktury⁽⁴⁾. Organiczny zespół nadruchości z powodu uszkodzeń mózgu nazywano zespołem Straussa, zespołem hiperkinetycznym lub minimalnym zespołem dysfunkcji mózgu (*minimal brain dysfunction*)⁽⁵⁾. Na organiczne podłoże ADHD mogło wskazywać częstsze występowanie zachowań nadpobudliwych u dzieci z powikłaniami okołoporodowymi i ciążowymi⁽⁶⁾. U dzieci z zespołem nadruchości wykrywano już w najmłodszym wieku subtelne odchylenia neurologiczne, także powiązane z częstszymi trudnościami w nauce. Konwencjonalne techniki badania nie wykazywały nieprawidłowości biologicznych mózgu⁽⁷⁾. Dopiero badania neuroobrazowe umożliwiły porównywanie grup pacjentów z ADHD z grupami kontrolnymi. Pierwsze badania tomografii komputerowej przeprowadzono w 1971 roku, a już w połowie lat siedemdziesiątych pojawiły się prace dokumentujące wykorzystanie tej techniki u pacjentów z chorobami psychicznymi. Badania strukturalne mózgu wykonuje się za pomocą tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego. W badaniach strukturalnych u pacjentów z ADHD najczęściej obserwowano stałe (oprócz normalizacji rozmiarów jądra ogoniastego) zmniejszenie rozmiarów całego mózgu, kory przedczołowej, jądra ogoniastego, gałki bladej, robaka mózdzku. Zmiany te korelowały z nasileniem objawów zaburzenia hiperkinetycznego⁽⁸⁾. Stwierdzane rozwojowe odchylenia u osób z ADHD w strukturalnym i czynnościowym rezonansie magnetycznym w okolicy przedczołowej, jądrach podstawy i mózdzku łączone są z podłożem deficytu uwagi, zaburzeń hamowania i kontroli wykonawczej – objawów rejestrowanych w tej grupie pacjentów. Zmiany strukturalne mózgu, takie jak mniejsza objętość mózgu, zwłaszcza mózdzku, mniejsza spistość kory, głównie w środkowej i górnej okolicy kory przedczołowej, obserwowane są we wczesnym okresie rozwoju i pozostają niezmiennione przez okres dzieciństwa i adolescencji. Rozwój grubości

kory mózgu u osób z ADHD przebiega równoległe do rozwoju u osób zdrowych, ale na niższym poziomie⁽⁹⁾. Zauważono korzystny wpływ leków psychostymulujących na rozwój kory w okresie dojrzewania u adolescentów z ADHD. Pacjenci, u których stwierdza się z czasem poprawę kliniczną, wykazują normalizację grubości prawej kory ciemieniowej, co odzwierciedla postępowanie w okresie adolescencji w dojrzewaniu sieci odpowiadającej za uwagę. Próbowano dopasować charakterystykę genotypową do zmian anatomicznych uwidacznianych w rezonansie magnetycznym – które geny są związane z ryzykiem rozwoju zaburzeń w objętości mózgu w przypadku ADHD⁽¹⁰⁾. U pacjentów z zaburzeniem hiperkinetycznym homozygotyczność dla 10R alleli genu transportera dopaminy wiązała się ze spadkiem objętości jądra ogoniastego⁽¹⁰⁾. Obserwowano nieprawidłowości w substancji szarej mózgu u osób z ADHD – zmniejszenie objętości kory oczodołowo-czołowej oraz objętości ciała migdałowatego i powiększenie hipokampa⁽¹¹⁾. Większy rozmiar hipokampa był związany z mniejszym nasileniem objawów ADHD, co może być wynikiem kompensacyjnej hipertrofii. Odchylenia w objętości tych obszarów mózgu mogą wiązać się z nieprawidłowymi połączeniami między okolicą przedczołową a hipokampem i ciałem migdałowatym oraz mogą być podłożem zaburzeń emocjonalnych u dzieci z ADHD⁽¹¹⁾. Wielu autorów za pomocą neuroobrazowania donosi o odchyleniach w połączeniach między korą czołową a prążkowiem u pacjentów z ADHD, będących odbiciem zaburzeń rozwojowych w kontroli poznawczej⁽¹²⁾. Zmiany strukturalne mózgu w badaniach neuroobrazowych wskazują na opóźnienie dojrzewania kory, szczególnie okolic przedczołowych⁽¹³⁾, na wyraźne zaznaczoną redukcję istoty szarej w okolicy prawej skorupy i gałki bladej. Na podstawie przeglądu szczegółowego badań z zastosowaniem różnych metod neuroobrazowania niemożliwe jest uzyskanie jednoznacznych informacji na temat różnic strukturalnych i czynnościowych mózgu pacjentów z ADHD w porównaniu z osobami bez takiej diagnozy.

ROZMIARY MÓZGU

U dzieci z ADHD w rezonansie magnetycznym obserwowano mniejsze objętości mózgu w porównaniu z grupą kontrolną⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Różnica ta była istotna statystycznie i wynosiła około 5%. Inne badania nie potwierdzały zmniejszenia objętości mózgu u pacjentów z diagnozą ADHD⁽¹⁷⁾.

PŁATY CZOŁOWE

U dzieci z ADHD w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono zmniejszenie objętości prawego płata czołowego, zmniejszenie asymetrii (R>L) między płatem czołowym prawym i lewym lub zmniejszenie objętości obu płatów czołowych⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

JĄDRA PODSTAWY

Wiele badań odnosi się do oceny rozmiarów jąder ogoniastych, a wyniki nie są jednoznaczne. Donoszono o zmniejszeniu objętości jąder ogoniastych u dzieci z ADHD⁽¹⁷⁾, niemniej w in-

nych badaniach tego nie potwierdzono^(16,19). Niektóre prace wskazywały na zmniejszenie prawego jądra ogoniastego w grupie dzieci z ADHD w porównaniu z osobami zdrowymi^(15,16), a inne na zmniejszenie lewego jądra ogoniastego^(17,20). W kilku badaniach u dzieci z ADHD nie stwierdzono różnicy w objętości lewego i prawego jądra ogoniastego, którą obserwowano u zdrowych mających mniejsze jądro po stronie prawej⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Hynd i wsp. zaobserwowali odwróconą asymetrię, czyli dzieci z ADHD miały większą objętość jądra po stronie prawej⁽²⁰⁾. Również pomiary objętości jąder ogoniastych w grupach kontrolnych wypadały niejednoznacznie; stwierdzono większą objętość po stronie prawej, a nie lewej^(15,16) lub nie znajdowano różnicy w objętości ani u pacjentów, ani u zdrowych dzieci⁽¹⁹⁾. W pomiarach objętości gałki błędej uzyskiwano mniejsze rozmiary w grupach dzieci z ADHD, choć niektóre badania wykazywały zmniejszenie po stronie prawej⁽¹⁶⁾, a inne po stronie lewej⁽¹⁹⁾. Nie odnotowywano różnic w objętości skorupy między grupą kontrolną i osób z ADHD.

CIAŁO MODZELOWATE

W kilku badaniach obserwowano zmniejszenie ciała modzelowatego w grupach dzieci z ADHD w porównaniu z kontrolnymi, choć wyniki dotyczyły różnych regionów tego obszaru. W niektórych badaniach wykazano redukcję tylnego obszaru ciała modzelowatego^(21,22), a w innych tylko przedniej części⁽²²⁾ lub przednich i tylnych regionów⁽¹⁸⁾. Część autorów nie odnotowała różnicy w wielkości ciała modzelowatego w badanych grupach porównawczych⁽²³⁾.

KOMORY BOCZNE

W badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego obserwowano w grupie osób z ADHD zmniejszenie komór bocznych po stronie lewej⁽¹⁶⁾ lub zmniejszenie tylnej objętości komór bocznych⁽²¹⁾. W tomografii komputerowej nie odnotowano różnicy w objętości komór bocznych między grupami kontrolną i pacjentów^(24,25).

MÓZDZEK

Mózdzek nie tylko bierze udział w kontroli motoryki, ale również odgrywa rolę w funkcjach kognitywnych i w kierowaniu emocjami⁽²⁶⁻²⁸⁾. Poprzez połączenia podkorowo-mózdkowe bierze udział w ocenie informacji, w planowaniu ruchów, w procesach pamięci operacyjnej, w przetrzutności uwagi, w procesach uczenia się, regulacji emocji i funkcjach wykonawczych⁽²⁹⁻³¹⁾. Znotowano zmniejszenie rozmiaru mózdzku u dzieci z ADHD w porównaniu z grupą kontrolną, ale nie dotyczyło to regionu robaka mózdzku⁽¹⁶⁾. Wyniki badań za pomocą rezonansu magnetycznego obszaru mózdzku nie były jednoznaczne. W innej pracy z kolei, bardziej szczegółowej, zaobserwowano zmniejszenie obszaru robaka, a nie całego mózdzku w grupie pacjentów z ADHD⁽¹⁴⁾. Stwierdzono szczególnie wyraźne zredukowanie obszaru płacików od VIII do X u chłopców z ADHD⁽³²⁾. Najczęściej obserwowano redukcję objętości tylnych dolnych

płacików robaka mózdzku (VIII-X)^(14,32), spadek objętości płacika VI i VII⁽³³⁾, spadek objętości mózdzku po stronie prawej⁽³⁴⁾, cofnięcie rozwoju objętości mózdzku w momencie wejścia w wiek adolescencji⁽³⁵⁾. W niektórych badaniach redukcja objętości mózdzku dotyczyła głównie pacjentów, którzy oprócz ADHD jednocześnie prezentowali zaburzeniami zachowania lub opozycyjno-buntownicze.

PŁATY CIEMIENIOWE

U pacjentów z ADHD stwierdza się zmniejszenie objętości okolicy ciemieniowej i ścieńczenie kory ciemieniowej. Najwięcej doniesień dotyczy redukcji objętości płatów ciemieniowych w całości lub zmniejszenia istoty szarej⁽³⁶⁾, istoty białej⁽³⁷⁾ czy redukcji grubości kory ciemieniowej^(13,38). Jednakowoż odnotowano również wzrost istoty szarej tej okolicy^(39,40).

PŁATY SKRONIOWE

Płaty skroniowe odgrywają rolę w słuchowym procesie przetwarzania informacji językowych.

Zainteresowanie okolicą skroniową u dzieci z ADHD związane jest z osłabieniem funkcji językowych w tej grupie pacjentów, a płaty skroniowe pełnią funkcję w procesach słuchowych^(41,42). Podkorowe struktury skroniowe, takie jak ciało migdałowate, hipokamp, biorą udział w systemie nagrody, a osoby z ADHD prezentują zaburzenia związane z systemem nagrody i kary⁽⁴³⁾. W kilku badaniach udokumentowano zmniejszenie objętości płata skroniowego⁽⁴⁴⁾, jak również objętości istoty szarej⁽⁴⁰⁾. Ścieńczenie kory skroniowej korelowało z nasileniem objawów ADHD⁽⁴⁵⁾. U dzieci z tym zaburzeniem obserwowano powiększenie hipokampa, zwłaszcza głowy. Hipokamp odgrywa rolę pośredniczącą między odbieranymi wrażeniami zmysłowymi a zrozumieniem kolejności następstwa zdarzeń. Jego przerost może pełnić funkcję kompensacyjną w odpowiedzi na zaburzenia w percepcji czasu u pacjentów⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Stwierdzana redukcja podstawno-bocznej części ciała migdałowatego może wiązać się ze zmienionym odbiorem bodźców i reaktywnością emocjonalną.

Wyniki badań okolicy skroniowej wskazują jednocześnie na jej dysfunkcje i rolę kompensacyjną w stosunku do deficytów innych regionów. Najczęściej obserwowane zmiany strukturalne to spadek objętości płatów skroniowych i przerost przedniej części hipokampa, który może być wynikiem zrównoważenia zaburzeń w percepcji czasu i przewodzenia skroniowego.

PODSUMOWANIE

Dotychczas najczęściej badań wskazuje na udział dysfunkcji połączeń między okolicą czołową a prążkowiem w patofizjologii podłoża ADHD, niemniej coraz liczniejsze są doniesienia na temat nieprawidłowego funkcjonowania innych regionów mózgu, na przykład mózdzku czy płatów skroniowo-ciemieniowych. W modelu integracyjnym podkreśla się interakcje między równoległymi traktami: prążkowie – istota czarna – prążkowie i wzgórze – kora – wzgórze. Coraz więcej miejsca poświęca się

badaniom nad rolą mózdzku w patofizjologii ADHD^(45,49). Dysfunkcje mózdzku mogą leżeć u podłoża zaburzonego organizowania działania, być może jako rezultat osłabienia połączeń z korą przedczołową. Nieprawidłowości obserwowane w płatach skroniowych są mniej ewidentne niż w mózdzku czy okolicach ciemieniowych. Obszary skroniowe mogą odgrywać rolę kompensacyjną w stosunku do deficytów innych regionów u pacjentów z ADHD⁽⁵⁰⁾. Dotychczasowe wyniki zachęcają do dalszego badania innych struktur biorących udział w patogenezie ADHD, oprócz najlepiej poznanych anatomicznych nieprawidłowości okolic czołowych i prążkowania, takich jak mózdzek, płaty ciemieniowe czy skroniowe. U osób z ADHD morfologiczne deficyty dotyczą nie tylko istoty szarej mózgu, ale również istoty białej. Pomimo licznych badań strukturalnych mózgu u pacjentów z ADHD nadal nie uzyskano jednoznacznych wyników, co może wskazywać na zróżnicowane podłoże objawów klinicznych zespołu hiperkinetycznego. Odkładając na bok brak jednoznacznych wyników uzyskanych za pomocą neuroobrazowania, należy zastanowić się nad ich interpretacją.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Wilens T.E., Biederman J., Spencer T.J.: Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan. *Ann. Rev. Med.* 2002; 53: 113-131.
2. Still G.F.: Some abnormal psychical conditions in children: lectures I, II and III. *Lancet* 1902; 1: 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
3. Bond E.D., Partridge G.E.: Postencephalitic behaviour disorders in boys and the management in hospital. *Am. J. Psychiatry* 1926; 83: 3-103.
4. Kahn E., Cohen L.H.: Organic drivenness: a brain-stem syndrome and experience – with case reports. *N. Engl. J. Med.* 1934; 210: 748-756.
5. Strauss A.A., Lehtinen L.E.: *Psychopathology and Education of the Brain-Injured Child*. Grune & Stratton, New York 1947.
6. Knobloch H., Pasamanick B.: Prospective studies on the epidemiology of reproductive causality; methods, findings, and some implications. *Merrill-Palmer Q* 1966; 12: 27-43.
7. Taylor E.: *Syndrome of Attention Deficit and Overactivity*. W: Rutter M., Taylor E., Hersov L. (red.): *Child and Adolescent Psychiatry*. Wyd. 3, Blackwell Scientific, London 1994: 285-307.
8. Wolańczyk T., Komender J.: *Zaburzenie hiperkinetyczne*. W: Namysłowska I. (red.): *Psychiatria dzieci i młodzieży*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
9. Shaw P., Lerch J., Greenstein D. i wsp.: Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63: 540-549.
10. Durston S., Fossella J.A., Casey B.J. i wsp.: Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on frontostriatal grey matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol. Psychiatry* 2005; 10: 678-685.
11. Plessen K.J., Bansal R., Zhu H. i wsp.: Hippocampus and amygdala morphology in attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63: 795-807.
12. Serene J.A., Ashtari M., Szeszko P.R., Kumra S.: Neuroimaging studies of children with serious emotional disturbances: a selective review. *Can. J. Psychiatry* 2007; 52: 135-145.
13. Shaw P., Gornick M., Lerch J. i wsp.: Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2007; 64: 921-931.
14. Berquin P.C., Giedd J.N., Jacobsen L.K. i wsp.: Cerebellum in attention deficit hyperactivity disorder: a morphometric study. *Neurology* 1998; 50: 1087-1093.
15. Castellanos F.X., Giedd J.N., Eckburg P. i wsp.: Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 1791-1796.
16. Castellanos F.X., Giedd J.N., Marsh W.L. i wsp.: Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1996; 53: 607-616.
17. Filipek P.A., Semrud-Clikeman M., Steingard R.J. i wsp.: Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
18. Hynd G.W., Semrud-Clikeman M., Lorys A.R. i wsp.: Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder hyperactivity. *Arch. Neurol.* 1990; 47: 919-926.
19. Aylward E.H., Reiss A.L., Reader M.J. i wsp.: Basal ganglia volumes in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Child Neurol.* 1996; 11: 112-115.
20. Hynd G.W., Hern K.L., Novey E.S. i wsp.: Attention deficit hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J. Child Neurol.* 1993; 8: 339-347.
21. Lyoo I.K., Noam G.G., Lee C.K. i wsp.: The corpus callosum and lateral ventricles in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a brain magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 1996; 40: 1060-1063.
22. Semrud-Clikeman M., Filipek P.A., Biederman J. i wsp.: Attention deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1994; 33: 875-881.
23. Overmeyer S., Simmons A., Santosh J. i wsp.: Corpus callosum may be similar in children with ADHD and siblings of children with ADHD. *Dev. Med. Child Neurol.* 2000; 42: 8-13.
24. Nasrallah H.A., Loney J., Olson S.C. i wsp.: Cortical atrophy in young adults with a history of hyperactivity in childhood. *Psychiatr. Res.* 1986; 17: 241-246.
25. Shaywitz B.A., Shaywitz S.E., Byrne T. i wsp.: Attention deficit disorder: quantitative analysis of CT. *Neurology* 1983; 33: 1500-1503.
26. Desmond J.E., Fiez J.A.: Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn. Sci.* 1998; 2: 355-362.
27. Schmahmann J.D., Sherman J.C.: The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-579.
28. Schmahmann J.D.: Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2004; 16: 367-378.
29. Harrington D.L., Lee R.R., Boyd L.A. i wsp.: Does the representation of time depend on the cerebellum? Effect of cerebellar stroke. *Brain* 2004; 127: 561-574.
30. Ivry R.B., Spencer R.M., Zelaznik H.N. i wsp.: The cerebellum and event timing. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 978: 302-317.
31. Van Mier H.L., Petersen S.E.: Role of the cerebellum in motor cognition. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 978: 334-353.
32. Mostofsky S.H., Reiss A.L., Lockhart P., Denckla B.: Evaluation of cerebellar size in attention deficit hyperactivity disorder. *J. Child Neurol.* 1998; 13: 434-439.
33. Bussing R., Grudnik J., Mason D. i wsp.: ADHD and conduct disorder: an MRI study in a community sample. *World J. Biol. Psychiatry* 2002; 3: 216-220.
34. Durston S., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. i wsp.: Magnetic resonance imaging of boys with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2004; 43: 332-340.

35. Mackie S., Shaw P., Lenroot R. i wsp.: Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 647-655.
36. Overmeyer S., Bullmore E.T., Suckling J. i wsp.: Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol. Med.* 2001; 31: 1425-1435.
37. McAlonan G.M., Cheung V., Cheung C. i wsp.: Mapping brain structure in attention deficit hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. *Psychiatry Res.* 2007; 154: 171-180.
38. Makris N., Biederman J., Valera E.M. i wsp.: Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Cereb. Cortex* 2007; 17: 1364-1375.
39. Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E. i wsp.: Cortical abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Lancet* 2003; 362: 1699-1707.
40. Brieber S., Neufang S., Bruning N. i wsp.: Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2007; 48: 1251-1258.
41. Semrud-Clikeman M., Biederman J., Sprich-Buckminster S. i wsp.: Comorbidity between ADHD and learning disability: a review and report in a clinically referred sample. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1992; 31: 439-448.
42. Milich R., Lorch E.P., Berthiaume K.: Story Comprehension in Children with ADHD: Research Findings and Treatment Implications. W: Larimer M.P. (red.): *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Research*. Nova Sciences, Hauppauge, Nowy Jork 2005: 111-137.
43. Johansen E.B., Aase H., Meyer A. i wsp.: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. *Behav. Brain Res.* 2002; 130: 37-45.
44. Carmona S., Vilarroya O., Bielsa A. i wsp.: Global and regional grey matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci. Lett.* 2005; 389: 88-93.
45. Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W. i wsp.: Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-1748.
46. Barkley R.A., Koplowitz S., Anderson T. i wsp.: Sense of time in children with ADHD: effects of duration, distraction, and stimulant medication. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1997; 3: 359-369.
47. Kerns K.A., McInerney R.J., Wilde N.J.: Time reproduction, working memory, and behavioural inhibition in children with ADHD. *Child Neuropsychol.* 2001; 7: 21-31.
48. Smith A., Taylor E., Rogers J.W. i wsp.: Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2002; 43: 529-542.
49. 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.
50. Fassbender C., Schweitzer J.B.: Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin. Psychol. Rev.* 2006; 26: 445-465.