

## Genetyczne podłoże współwystępowania ADHD i dysleksji rozwojowej

### Genetic background of comorbidity between ADHD and developmental dyslexia

<sup>1</sup> Katedra Genetyki, Uniwersytet Gdański

<sup>2</sup> Instytut Psychologii, Uniwersytet Gdański

Correspondence to: Katedra Genetyki, Uniwersytet Gdański, ul. Kładki 24, 80-822 Gdańsk, e-mail: mackun@biotech.ug.gda.pl

Source of financing: Department own sources

#### Streszczenie

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i dysleksja rozwojowa (RD) należą do najczęściej diagnozowanych zaburzeń rozwojowych dzieci w wieku szkolnym. Dane dotyczące częstości występowania obu tych zaburzeń wskazują, że ponad 10% uczniów dotkniętych jest przynajmniej jednym z nich, 25-40% osób z ADHD ma również symptomy dysleksji, a 15-40% osób z dysleksją rozwojową przejawia zachowania diagnostyczne charakterystyczne dla nadpobudliwości psychoruchowej. Istnieje wiele konkurencyjnych hipotez tłumaczących współwystępowanie zaburzeń. Najpopularniejsze koncepcje współwystępowania tych zaburzeń to: koncepcja objawów fenotypowych, nielosowego doboru, poznawczego podtypu ADHD oraz zbliżonej etiologii. Jako że w obu zaburzeniach niezwykle istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, stosunkowo często obserwowane ich współwystępowanie można tłumaczyć po części także wspólnym podłożem genetycznym. Przesłankami poszukiwania wspólnych wpływów genetycznych są też liczne badania wskazujące na występowanie podobnych deficytów neuropoznawczych w obu zaburzeniach. Wyniki badań bliźniąt potwierdzają tę koncepcję, niemniej stopień, w jakim wpływy genetyczne warunkujące oba deficyty rozwojowe się pokrywają, pozostaje sprawą dyskusyjną. Ustalenie konkretnych wariantów genetycznego ryzyka jest o tyle trudne, że dla obu zaburzeń zasadniczo przyjmuje się model dziedziczenia poligenowego. Jak dotąd dwa regiony chromosomalne: 6p i 15q dostarczają najwięcej obiecujących danych w badaniach genetycznych podstaw współwystępowania dysleksji i ADHD.

**Słowa kluczowe:** ADHD, dysleksja, współwystępowanie, podłoże genetyczne, geny kandydujące

#### Summary

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and developmental dyslexia (RD) are the most commonly diagnosed developmental disorders affecting school-aged children. The data on the incidence of the aforementioned disturbances indicate that over 10% of students suffer from at least one of the two, while 25-40% of ADHD patients have also dyslexic symptoms, and 15-40% of patients with developmental dyslexia manifest behaviours characteristic of attention-deficit/hyperactivity disorder. Several competing explanations have been proposed to account for the comorbidity between the two disorders. The most popular are: cross-assortment hypothesis, phenotype hypothesis, cognitive subtype hypothesis, and the common aetiology hypothesis. Since both disorders are known to have strong genetic components, their frequent concomitance may be, in part, explained by the common genetic basis. The premises for searching some common genetic influences are also numerous studies indicating the presence of similar neurocognitive deficits in both disorders. This concept is confirmed by results of examinations of twins, however the degree in which the genetic impacts conditioning both developmental deficits overlap is still disputable. It is not easy to determine the specific genetic risk variants, because the polygenic inheritance model is assumed for both disorders. To date, two chromosomal regions: 6p and 15q provide the most promising data in studies on genetic basis of the comorbidity of dyslexia and ADHD.

**Key words:** ADHD, dyslexia, comorbidity, genetic background, candidate genes

## WPROWADZENIE

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi i dysleksja rozwojowa to najczęściej diagnozowane zaburzenia rozwojowe u dzieci w wieku szkolnym<sup>(1)</sup>, mimo iż nadal nie ustalono zarówno jednolitych kryteriów oceny pozwalających na jednoznaczne postawienie diagnozy, jak i obowiązującej wszystkich terminologii. W odniesieniu do nadpobudliwości psychoruchowej w literaturze najczęściej można zetknąć się ze skrótem ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi), zaczerpniętym z klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego – DSM-IV-TR<sup>(2)</sup>, bądź z terminem „zespół hiperkinetyczny” (HKD), pochodzącym z przygotowanej przez Światową Organizację Zdrowia klasyfikacji ICD-10<sup>(3)</sup>. Pomimo istniejących różnic kryteria diagnozy w obu tych klasyfikacjach są zbliżone i wskazują, że nadpobudliwość psychoruchowa to zaburzenie cechujące się trudnościami z koncentracją uwagi, nadruchliwością i impulsywnością w stopniu utrudniającym funkcjonowanie dziecka bądź w stopniu niewspółmiernym do jego rozwoju.

We współczesnych definicjach dysleksji, czyli specyficznych trudności w uczeniu się, podkreśla się, iż ten typ problemów w nauce jest spowodowany dysfunkcjami centralnego układu nerwowego i wynikającym z tego specyficznym funkcjonowaniem w zakresie nabywania umiejętności szkolnych. Termin „specyficzne” wskazuje na wąski zakres trudności, w odróżnieniu od problemów uogólnionych, dotyczących wszystkich sfer, czyli niespecyficznych. Kryteria diagnostyczne specyficznych trudności w uczeniu się w obu klasyfikacjach medycznych – ICD-10<sup>(3)</sup> oraz DSM-IV-TR<sup>(2)</sup> – są zbliżone. Klasyfikacje te stosują jednak nieco odmienną terminologię: DSM-IV-TR – „zaburzenia uczenia się”, zaś ICD-10 – „specyficzne rozwojowe zaburzenia umiejętności szkolnych”. Obie klasyfikacje zwracają uwagę, że trudności te nie stanowią jednolitego symptomu, lecz dotyczą grupy zaburzeń związanych z różnorodnymi, istotnymi problemami w zakresie mowy i pisma oraz arytmetyki.

Dane dotyczące częstości występowania obu zaburzeń wskazują, że ponad 10% uczniów jest dotkniętych przynajmniej jednym z nich<sup>(2)</sup>. W latach 90. badacze zwrócili uwagę, że dysleksja rozwojowa i zespół nadpobudliwości psychoruchowej współwystępują na tyle często, że nie może to być jedynie efekt przypadku. Już w 1991 roku Dykman i Ackerman<sup>(4)</sup> stwierdzili, że 25-40% osób z ADHD ma również symptomy dysleksji, a 15-40% osób z dysleksją rozwojową przejawia zachowania diagnostyczne dla nadpobudliwości psychoruchowej<sup>(5)</sup>. Badacze poszukiwali różnorodnych wytłumaczeń takiego stanu rzeczy, zakładano nawet, że współwystępowanie może być artefaktem spowodowanym specyficznym doborem grupy osób badanych, rekrutujących się spośród podopiecznych specjalistycznych przychodni i klinik, czy też wynikiem błędu związanego ze stosowanymi metodami diagnostycznymi.

Obecnie istnieją cztery główne koncepcje współwystępowania tych zaburzeń: **koncepcja objawów fenotypowych**, **nielosowego doboru**, **poznawczego podtypu ADHD** oraz **zbliżonej etiologii**. Teorie te poparte są wynikami badań przeprowadzanych

na grupach dzieci z dysleksją rozwojową, nadpobudliwością psychoruchową oraz na grupie dzieci, u których oba zaburzenia współwystępują.

**Koncepcja objawów fenotypowych** (*phenocopy*) zaproponowana przez Penningtona<sup>(6)</sup> zakłada, że osoby z dysleksją mogą na poziomie funkcjonowania (fenotypowo) manifestować zachowania charakterystyczne dla nadpobudliwości psychoruchowej, jednakże bez neurologicznego podłoża charakterystycznego dla deficytów w ADHD. Zdaniem autorów dzieci w klasie mogą wydawać się nieuważne lub nadaktywne z powodu frustracji wywołanej trudnościami w czytaniu, a nie z powodu problemów neuropoznawczych występujących w czystym ADHD.

W odmienny sposób współwystępowanie dysleksji rozwojowej i zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi tłumaczył Faraone<sup>(7)</sup>, formułując hipotezę **nielosowego doboru rodziców** (*cross-assortment mating*). Koncepcja ta zakłada, że dysleksja i nadpobudliwość są przekazywane niezależnie w rodzinach i ich współwystępowanie może być spowodowane specyficznym „nielosowym” doborem partnerów. Podobnie jak w przypadku **koncepcji objawów fenotypowych**, autorzy zakładają względną niezależność etiologiczną dysleksji i ADHD. Jednakże analiza częstości występowania każdego z tych zaburzeń w rodzinach zdaje się wskazywać na pewne prawidłowości: osoby z dysleksją istotnie częściej, niż wskazuje na to rachunek prawdopodobieństwa, wchodzi w związki z osobami z nadpobudliwością psychoruchową, czego efektem jest pojawienie się dzieci z obydwojoma deficytami.

W kolejnej koncepcji Rucklidge i Tannock<sup>(8)</sup> posuwają się o krok dalej, sugerując brak współwystępowania tych zaburzeń, w zamian postulując określenie **poznawczego podtypu ADHD** (*cognitive subtype*).

Opisane koncepcje wskazują na pozorne współwystępowanie dysleksji i nadpobudliwości i w różny sposób tłumaczą łączne występowanie objawów charakterystycznych dla obu zaburzeń, podkreślając jednak ich względną niezależność etiologiczną. Inne podejście prezentują autorzy **koncepcji zbliżonej etiologii** (*common etiology*), upatrujący przyczyn współwystępowania w genetycznym podłożu obu deficytów rozwojowych<sup>(9)</sup>.

Poszukiwanie wspólnych korzeni genetycznych wynika nie tylko z częstości współwystępowania, ale także z faktu, iż duża grupa badań wskazuje na występowanie podobnych deficytów neuropoznawczych w dysleksji i ADHD. W celu określenia ewentualnego występowania deficytów cechujących oba zaburzenia prowadzono szereg analiz z udziałem czterech grup badanych: grupy osób z izolowanym ADHD, uczniów z dysleksją bez problemu nadpobudliwości, dzieci z podwójną diagnozą ADHD i dysleksji oraz grupą kontrolną bez jakichkolwiek zaburzeń neurorozwojowych.

Nie ma wątpliwości, że funkcje wykonawcze są najczęściej diagnozowaną zdolnością poznawczą w grupie osób z ADHD. Jednakże, choć deficyt w tym zakresie podkreślają niemal wszyscy badacze, nie jest to zaburzenie konieczne ani wystarczające do diagnozy zespołu nadpobudliwości psychoruchowej. Nie jest łatwo określić specyficzny dla ADHD profil trudności związanych z funkcjami wykonawczymi, prowadzone badania pozwalają raczej na oszacowanie nasilenia problemów, niż dążą w kie-

runku ustalenia charakterystycznego dla zespołu syndromu (por. Jodzio<sup>(10)</sup>). Trudności w tym zakresie wynikają między innymi z niejednorodnej definicji samych funkcji wykonawczych, nazywanych także sterującymi, pośredniczącymi między funkcjami percepcyjnymi a motorycznymi, czyli innymi słowy pomiędzy percepcją, myśleniem i działaniem<sup>(11)</sup>. Dzieciom nadpobudliwym najwięcej problemów sprawiają zadania zawarte w takich testach, jak: Test Sortowania Kart z Wisconsin, test Stroopa, Test Wieży Londyńskiej<sup>(12)</sup>. Natura problemów poznawczych i behawioralnych w ADHD powoduje, że porównuje się go do łagodnego nasilenia zespołu czołowego<sup>(10)</sup>. W wypadku dysleksji rozwojowej testy mierzące funkcje wykonawcze nie wchodziły w skład stałej baterii diagnostycznej, niemniej wiele wskazuje na częste występowanie tu lekkiego nasilenia trudności<sup>(13)</sup>. Jednakże w odróżnieniu od ADHD najsłabsze wyniki dzieci z dysleksją uzyskują w testach angażujących kompetencję językową, np. w teście fluencji słownej. W przypadku współwystępowania dysleksji i ADHD najczęściej wskazuje się na kombinację deficytów w zakresie funkcji wykonawczych będącą wypadkową problemów cechujących każde z zaburzeń osobno. Willcutt i wsp.<sup>(14)</sup> po porównaniu wyników 64 dzieci z podwójną diagnozą wskazali przede wszystkim na trudności w zakresie werbalnej pamięci operacyjnej. Podobne wyniki uzyskali Kibby i Cohen<sup>(15)</sup> – u dzieci z dysleksją występowały trudności w zakresie werbalnej pamięci operacyjnej, głównie w zadaniach wymagających operacji na fonemach, u dzieci nadpobudliwych więcej błędów odnotowano w zadaniach angażujących wzrokowy aspekt pamięci, a w grupie z podwójną diagnozą stwierdzono deficyt łączony. Badania pod kierunkiem Bental i Tirosha<sup>(16)</sup> z udziałem 86 chłopców z diagnozą ADHD, dysleksji lub podwójną diagnozą wyraźnie wskazują, że dzieci, u których zdiagnozowano współwystępowanie trudności, oprócz problemów charakterystycznych dla zaburzeń w czystej formie mają także nasilone problemy w zakresie planowania i werbalnej pamięci operacyjnej. Koronnym argumentem przemawiającym za koncepcją wspólnej etiologii były badania z udziałem bliźniąt (99 par monozygotycznych i 80 par dizygotycznych), ponownie wskazujące na deficyt w zakresie werbalnej pamięci operacyjnej<sup>(9)</sup>.

Wydaje się, iż deficytem łączącym dysleksję i ADHD są także, poza funkcjami wykonawczymi, trudności w aspekcie kontroli motorycznej. W przypadku dysleksji rozwojowej trudności w zakresie motoryki łączy się przede wszystkim z dysgrafią, gdyż pismo ucznia z dysleksją charakteryzuje niski poziom graficzny, pomijanie i odwracanie liter (pismo lustrzane). Także integracja percepcyjno-motoryczna, a przede wszystkim koordynacja wzrokowo-ruchowa pozostają w związku z techniką i sprawnością procesu pisania<sup>(17)</sup>, zaś niski poziom motoryki dużej oraz zdolności manipulacyjnych we wczesnym dzieciństwie jest często wskaźnikiem tzw. ryzyka dysleksji<sup>(18)</sup>. Zgodnie z koncepcją deficytu hamowania reakcji Barkleya<sup>(19)</sup> osiowy dla ADHD deficyt hamowania reakcji pośrednio modyfikuje poziom funkcjonowania motorycznego. Osoby nadpobudliwe cechuje niski poziom koordynacji wzrokowo-ruchowej, trudności z utrzymaniem równowagi, obniżona grafomotoryka i brak zaplanowanej i celowej aktywności ruchowej. Nadruchliwość jest tą cechą ADHD, która diagnozuje się najwcześniej, zarów-

no z powodu specyfiki rozwoju dziecka, jak i ze względu na swój destrukcyjny charakter, zauważany przez opiekunów. Zaburzenia kontroli zachowań motorycznych odnotowano także w grupie dzieci z podwójną diagnozą. Kooistra i wsp.<sup>(20)</sup> przebadali grupę 291 dzieci, jednoznacznie wskazując na istotne zaburzenia integracji wzrokowo-ruchowej.

Wydaje się, iż kolejnym deficytem łączącym specyficzne trudności w nauce czytania i pisania z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej jest powikłanie w zakresie percepcji czasu. Założenie o deficycie przetwarzania czasowego w dysleksji wywodzi się z prowadzonych pod kierunkiem Tallal<sup>(21)</sup> badań nad specyficznym zaburzeniem rozwoju języka (opóźnionym rozwojem mowy), które wskazały na trudności w rozróżnianiu dźwięków szybko zmieniających się i następujących po sobie. Dystyngtywne różnice fonetyczne pomiędzy sylabami /ba/ i /da/ zawierającymi spółgłoski wybuchowe możliwe są do identyfikacji tylko w ciągu kilku pierwszych milisekund, gdy słyszalne są różnice pomiędzy pierwszymi formantami, deficyt w tym zakresie osłabia percepcję mowy. W ADHD kłopoty z percepcją czasu odnoszą się nie tyle do percepcji mowy, co raczej do szacowania czasu – dzieci nadpobudliwe wykazywały tendencję do przeszacowywania trwania interwałów czasowych<sup>(22)</sup>. Kłopoty z percepcją czasu to także jeden z częściej zgłaszanych problemów przez rodziców dzieci nadpobudliwych. Dzieci te nie tylko mają trudności w odraczaniu gratyfikacji, ale także nie potrafią określić, jak długo czekają lub ile czasu potrzebują na wykonanie konkretnych czynności<sup>(23)</sup>.

Badania z udziałem dzieci i młodzieży z podwójną diagnozą prowadzone przez Toplak<sup>(24)</sup> wskazały na istotnie nasilone trudności tej grupy w szacowaniu czasu trwania sytuacji bodźcowej oraz porównywaniu interwałów czasowych, szczególnie krótszych niż 400 ms. Również zadania wymagające odtworzenia sekwencji dźwięków za pomocą wystukiwania stanowiły dużą trudność dla badanych 8-10-latków z dysleksją i ADHD<sup>(25)</sup>.

Występowanie wspólnych deficytów w dwóch odrębnych zaburzeniach, z których jedno klasyfikowane jest do grupy „specyficznych rozwojowych zaburzeń umiejętności szkolnych”, a drugie do grupy „zaburzeń zachowania i emocji rozpoczynających się zwykle w dzieciństwie i wieku młodzieńczym”<sup>(2)</sup>, pozwala rozważać istnienie wspólnego genetycznego czynnika etiologicznego. Prowadzone w tym kierunku badania rodzinne i badania bliźniąt jednoznacznie wskazują, że zarówno dysleksja rozwojowa, jak i zespół nadpobudliwości psychoruchowej znajdują się pod znaczącym wpływem czynników genetycznych. Wskaźnik odziedziczalności dysleksji mieści się pomiędzy 0,4 a 0,6, co oznacza, że wpływ genów wyjaśnia 40-60% wariacji w zakresie deficytów w procesie czytania osób z dysleksją<sup>(5)</sup>. W odniesieniu do ADHD wskaźnik ten przyjmuje nawet wyższe wartości, w zakresie 0,6-0,9, wskazując tym samym na większy udział czynników genetycznych w dziedziczeniu ADHD niż dysleksji<sup>(5)</sup>.

Chociaż badania molekularne dostarczają coraz więcej informacji na temat podstaw dziedziczenia dysleksji i ADHD, to jednak konkretne warianty genetycznego ryzyka dla obu zaburzeń nie zostały dotychczas zidentyfikowane. Jest to o tyle trudne, że dla dysleksji i ADHD zasadniczo przyjmuje się mo-

del dziedziczenia poligenowego, w którym na wykształcenie specyficznego fenotypu wpływa szereg genów, a każdy z nich w ograniczonym stopniu<sup>(26)</sup>. W przypadku cech (zaburzeń/chorób) dziedziczonych poligenowo strategia badań genetycznych opiera się więc na poszukiwaniu sprzężeń i asocjacji genów kandydujących oraz na poszukiwaniu nieznanymi genów związanych z cechą poprzez skanowanie całego genomu.

W przypadku dysleksji na podstawie analiz genetycznych wytypowano dziewięć prawdopodobnych *loci* zwiększonego ryzyka (*DYX1-DYX9*), zlokalizowanych na chromosomach: 1., 2., 3., 6., 11., 15., 18. i chromosomie X<sup>(27)</sup>. Szczególnie interesujących i najczęściej powtarzalnych wyników dostarczają analizy regionu HLA (*human leukocyte antigen*) na chromosomie 6p, w obrębie którego wytypowano dwa geny kandydujące: *KIAA0319* i *DCDC2*<sup>(27)</sup>. Inne wskazywane geny kandydujące to: *DYX1C1* (chromosom 15.) i *ROBO1* (chromosom 3.)<sup>(27)</sup>. Jak do tej pory, pomimo szeroko zakrojonych badań genetycznych, ze względu na brak powtarzalności wyników w różnych populacjach osób dotkniętych dysleksją nie ma pełnej zgodności co do udziału wytypowanych *loci* w dziedziczeniu tego zaburzenia.

Nie mniej intensywnie prowadzone są badania genetyczne w kierunku ADHD. Jak do tej pory wytypowano 42 geny kandydujące<sup>(28)</sup>, rozproszone na chromosomach: 5., 6., 7., 15., 16. i 17.<sup>(29,30)</sup> Opierając się na spostrzeżeniach, że zaburzenia neurotransmisji są jednym z czynników predysponujących do wystąpienia ADHD, większość badań genetycznych w kierunku tego zaburzenia koncentruje się na poszukiwaniu genów kandydujących związanych z systemem dopaminergicznym<sup>(31)</sup>. Niektóre badania genetyczne sugerują istnienie związku pomiędzy polimorfizmem genu transportera dopaminy (*DAT1*), genów receptorów dopaminy (*DRD2-5*), dopa-dekarboksylazy (*DDC*),  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy (*DBH*) czy katecholo-O-metylotransferazy (*COMT*) a występowaniem ADHD<sup>(32)</sup>. Najwięcej doniesień dotyczy powiązań ADHD z polimorfizmem genu receptora dopaminy *DRD4*, zlokalizowanego w regionie 11p15.5<sup>(33,34)</sup>. Zmutowany wariant tego genu (*DRD4\*7*) obserwuje się u 30% zdrowych osób i aż u 50-60% osób z ADHD<sup>(35)</sup>. Także polimorfizm genów związanych z funkcjonowaniem układu serotonergicznego (gen transportera serotoniny *5HTT/SERT*, receptora serotoniny *5HT2A* i *5HT1B*) czy układu noradrenergicznego (gen transportera noradrenaliny *NET*, receptorów adrenergicznych: *ADRA2A* i *ADRA1C*, monoaminooksydazy *A MAO-A*) jest często wiązany z etiologią ADHD<sup>(32)</sup>.

Pomimo wielu niewiadomych, jeżeli chodzi o warianty genetycznego ryzyka, dysleksję i ADHD uznaje się za zaburzenia rozwojowe o udowodnionych podstawach genetycznych. A skoro tak jest, to czy również współwystępowanie obu tych deficytów można tłumaczyć wspólnym podłożem genetycznym? Wyniki badań bliźniąt potwierdzają istnienie w pewnej części wspólnych wpływów genetycznych, jednak oszacowanie stopnia ich pokrywania się pozostaje sprawą dyskusyjną<sup>(4,5,36,37)</sup>. Niemniej jednak według niektórych autorów korelacja genetyczna pomiędzy ADHD a dysleksją mieści się w szerokim zakresie  $r_g=0,37-0,70$ <sup>(38)</sup>. Willcutt i wsp.<sup>(5)</sup> sugerują, że jedną z przyczyn tych rozbieżności może być niejednorodny sposób diagnozowania ADHD. Wiele badań bazuje bowiem na ogólnym okre-

śleniu występowania ADHD<sup>(36,37,39)</sup>, nie uwzględniając klasyfikacji wyznaczającej specyficzne podtypy, określane w oparciu o kryteria: nadaktywność/impulsywność i nieuwaga. Tymczasem analizy fenotypów wskazują, że umiejętność czytania i generalnie trudności szkolne wydają się silniej skorelowane z deficytem uwagi niż z nadaktywnością/impulsywnością<sup>(5)</sup>. Genetyczna korelacja między dysleksją a deficytem uwagi jest wyższa ( $r_g=0,39-0,70$ ) niż oszacowana dla dysleksji i nadaktywności/impulsywności ( $r_g=0,37-0,40$ )<sup>(38)</sup>. Co więcej, 95% wspólnych cech fenotypu dla dysleksji i deficytu uwagi przypisano pokrywającym się wpływom genetycznym, w porównaniu z jedynie 21% dla dysleksji i nadaktywności/impulsywności<sup>(5,40)</sup>.

Jak dotąd dwa regiony chromosomalne: 6p i 15q dostarczają najwięcej obiecujących danych w badaniach genetycznych podstaw współwystępowania dysleksji i ADHD. W przypadku ADHD wskazuje się na potencjalną rolę regionu 6p21-6q14 w dziedziczeniu tego zaburzenia<sup>(30,41)</sup>, co jest o tyle istotne, że fragment ten obejmuje również *loci* zwiększonego ryzyka dla dysleksji: 6p21.3 (*DYX2*), *locus* wskazywanego w licznych badaniach<sup>(42-46)</sup> i 6q11-12 (*DYX4*), dla którego związku z dysleksją wykazano na podstawie analiz jednej licznej rodziny kanadyjskiej<sup>(47)</sup>. W przypadku regionu 6p21.3 potwierdzono istnienie korelacji pomiędzy obserwowanym polimorfizmem a przypadkami współwystępowania dysleksji i ADHD, jednocześnie wskazując przynajmniej w części plejotropowość tego regionu<sup>(5)</sup>. Wyniki te podtrzymały proponowaną wcześniej hipotezę o plejotropowym modelu dziedziczenia zachowania, w którym jeden gen wpływa na więcej niż jedną cechę fenotypu<sup>(48)</sup>.

Skanowanie genomu z użyciem markerów mikrosatelitarnych w populacji duńskiej ujawniło związek między regionem 15q15-21 a występowaniem ADHD<sup>(29)</sup>. Ponieważ wcześniejsze badania sugerowały, iż fragment ten jest również istotny dla dziedziczenia dysleksji (*DYX1*)<sup>(49,51)</sup>, uznano, że warianty genetyczne w obrębie 15q15-21 pozostają w asocjacji z obydwoma deficytami. Co ciekawe, w badaniach Gayána<sup>(38)</sup> nie potwierdzono korelacji pomiędzy polimorfizmem regionu 15q15-21 a ADHD, a tym samym jego udziału w dziedziczeniu obu zaburzeń.

Obok wymienionych powyżej regionów pojawiają się też doniesienia wskazujące na możliwy udział innych *loci* plejotropowych dla dysleksji i ADHD, tj. 3p12-q13 (*DYX5*), 4q12-13, 10cen-q11, 13q12-32, 16p13, 14q32 i 17p11-q22, 20q11<sup>(19)</sup>. Spośród wymienionych *loci* potwierdzenie korelacji z obydwoma deficytami uzyskano w przypadku 10q, 16p i 17q<sup>(52)</sup> oraz 14q32, 13q32 i 20q11<sup>(38)</sup>.

Nie ma wątpliwości, że w kolejnych latach pojawią się informacje o nowych *loci* czy weryfikacje dla opisanych już *loci*, specyficznych dla dziedziczenia dysleksji, dla występowania ADHD czy takich, które wykazują efekt plejotropowy w odniesieniu do obu zaburzeń rozwojowych. Z drugiej strony, chociaż możliwości, jakie dają badania molekularne, są nieocenione, to i tak – dotyczy to szczególnie cech poligenowych – większość genetycznej zmienności ryzyka zaburzeń wciąż pozostaje niewyjaśniona. Co więcej, do analiz cech poligenowych należy podchodzić ostrożnie, ponieważ mogą dostarczać w toku badań wyników fałszywie pozytywnych lub negatywnych. Niemniej jednak wskazując kolejne geny uczestniczące w dziedziczeniu

dysleksji i/lub ADHD, badania molekularne umożliwią głębsze zrozumienie genetycznego podłoża tych zaburzeń i w przyszłości być może pozwolą na szybszą diagnostykę oraz wcześniejszą i bardziej skuteczną terapię.

Występowanie podobnych objawów kryterialnych w kilku zaburzeniach może powodować nietrafne stawianie diagnozy. Niestety, pomimo prac nad ujednoczeniem metod diagnostycznych nadal nie ma w Polsce wystandaryzowanych testów, na podstawie których orzeka się dysleksję i ADHD we wszystkich placówkach. Nierzadko nadpobudliwość utożsamia się z zaburzeniami zachowania, zaś o dysleksję podejrzewa się wiele dzieci o trudnościach niespecyficznych. Uczniowie z dysleksją wymagają stosowania metod, a także warunków nauczania dostosowanych do specyficznych dla tej grupy dzieci możliwości i ograniczeń<sup>(53)</sup>. Chociaż ADHD nie jest zaburzeniem ujmowanym jako „trudności w uczeniu się”, niewątpliwie impulsywność, nadpobudliwość, a przede wszystkim trudności z koncentracją uwagi mogą problemy szkolne wywoływać<sup>(54)</sup>. W przypadku ucznia z współwystępowaniem dysleksji i ADHD konieczne jest umiejętne łączenie technik pracy, tak aby optymalnie wykorzystać jego możliwości i nie zaprzepaścić zdolności dziecka maskowanych przez jego deficyty.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

- Willcutt E.G., Pennington B.F., DeFries J.C.: Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *J. Abnorm. Child Psychol.* 2000; 28: 149-159.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>th</sup> ed., text rev. Washington, DC 2000.
- World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva 1992.
- Dykman R.A., Ackerman P.T.: Attention deficit disorder and specific reading disability: Separate but often overlapping disorders. *J. Learn. Disabil.* 1991; 24: 96-103.
- Willcutt E.G., Pennington B.F., DeFries J.C.: Twin study of the etiology of comorbidity between reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 293-301.
- Pennington B.F., Groisser D., Welsh M.C.: Contrasting cognitive deficits in attention deficit hyperactivity disorder versus reading disability. *Dev. Psychol.* 1993; 29: 511-523.
- Faraone S.V., Biederman J., Lehman B.K. i wsp.: Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: results from a family genetic study. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 891-895.
- Rucklidge J.J., Tannock R.: Neuropsychological profiles of adolescents with ADHD: effects of reading difficulties and gender. *J. Child Psychol.* 2002; 43: 988-1003.
- Willcutt E.G., Pennington B.F., Olson R.K., DeFries J.C.: Understanding comorbidity: a twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007; 144B: 709-714.
- Jodzio K.: Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcje funkcji wykonawczych. Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2008.
- Pąchalska M.: Rehabilitacja neuropsychologiczna. Wydawnictwo UMCS, Lublin 2008.
- Borkowska A.R.: Procesy uwagi i hamowania reakcji u dzieci z ADHD z perspektywy rozwojowej neuropsychologii klinicznej. Wydawnictwo UMCS, Lublin 2008.
- Altemeier L.E., Abbott R.D., Berninger V.W.: Executive functions for reading and writing in typical literacy development and dyslexia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2008; 30: 588-606.
- Willcutt E.G., Pennington B.F., Olson R.K. i wsp.: Neuropsychological analyses of comorbidity between reading disability and attention deficit hyperactivity disorder: in search of the common deficit. *Dev. Neuropsychol.* 2005; 27: 35-78.
- Kibby M.Y., Cohen M.J.: Memory functioning in children with reading disabilities and/or attention deficit/hyperactivity disorder: a clinical investigation of their working memory and long-term memory functioning. *Child Neuropsychol.* 2008; 14: 525-546.
- Bental B., Tirosh E.: The relationship between attention, executive functions and reading domain abilities in attention deficit hyperactivity disorder and reading disorder: a comparative study. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2007; 48: 455-463.
- Bogdanowicz M.: Integracja percepcyjno-motoryczna: diagnoza i terapia. W: Grabowska A., Rymarczyk K. (red.): Dysleksja: od badań mózgu do praktyki. Instytut Biologii Doświadczalnej PAN, Warszawa 2004: 271-290.
- Bogdanowicz M.: Ryzyko dysleksji – problem i diagnozowanie. Wydawnictwo Harmonia, Gdańsk 2002.
- Barkley R.A.: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder – A Handbook for Diagnosis and Treatment. The Guilford Press, New York 2006.
- Kooistra L., Crawford S., Dewey D. i wsp.: Motor correlates of ADHD: contribution of reading disability and oppositional defiant disorder. *J. Learn. Disabil.* 2005; 38: 195-206.
- Tallal P., Miller S.L., Bedi G. i wsp.: Language comprehension in language-learning impaired children improve with acoustically modified speech. *Science* 1996; 271: 81-84.
- McGee R., Brodeur D., Symons D. i wsp.: Time perception: does it distinguish ADHD and RD children in a clinical sample? *J. Abnorm. Child Psychol.* 2004; 32: 481-490.
- Quartier V., Zimmermann G., Nashat S.: Sense of time in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a comparative study. *Swiss Journal of Psychology* 2010; 69: 7-14.
- Toplak M.E., Rucklidge J.J., Hetherington R. i wsp.: Time perception deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading difficulties in child and adolescent samples. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2003; 44: 888-903.
- Tiffin-Richards M.C., Hasselhorn M., Richards M.L. i wsp.: Time reproduction in finger tapping tasks by children with attention-deficit hyperactivity disorder and/or dyslexia. *Dyslexia* 2004; 10: 299-315.
- Pennington B.F., Olson R.K.: Genetics of dyslexia. W: Snowling M., Hulme C. (red.): The Science of Reading: A Handbook. Blackwell Publishing, Oxford 2005: 453-472.
- Schumacher J., Hoffmann P., Schmal C. i wsp.: Genetics of dyslexia: the evolving landscape. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 289-297.
- Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzales N. i wsp.: Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin. Genet.* 2000; 58: 31-40.
- Bakker S.C., van der Meulen E.M., Buitelaar J.K. i wsp.: A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1251-1260.
- Ogdie M.N., Macphie I.L., Minassian S.L. i wsp.: A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 7: 1268-1279.

31. Faraone S.V., Perlis R.H., Doyle A.E. i wsp.: Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1313-1323.
32. Gizer T.R., Ficks C., Waldman I.D.: Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum. Genet.* 2009; 126: 51-90.
33. Faraone S.V., Biederman J., Weiffenbach B. i wsp.: Dopamine D<sub>4</sub> gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 768-770.
34. Mill J., Curran S., Kent L. i wsp.: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the dopamine D4 receptor gene: evidence of association but no linkage in a UK sample. *Mol. Psychiatry* 2001; 6: 440-444.
35. Lichter J.B., Barr C.L., Kennedy J.L. i wsp.: A hypervariable segment in the human dopamine receptor D<sub>4</sub> (*DRD4*) gene. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 767-773.
36. Gilger J.W., Pennington B.F., DeFries J.C.: A twin study of the etiology of comorbidity: attention-deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1992; 31: 343-348.
37. Light J.G., Pennington B.F., Gilger J.W., DeFries J.C.: Reading disability and hyperactivity disorder: evidence for a common genetic etiology. *Dev. Neuropsychol.* 1995; 11: 323-335.
38. Gayán J., Willcutt E.G., Fisher S.E. i wsp.: Bivariate linkage scan for reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder localizes pleiotropic loci. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2005; 46: 1045-1056.
39. Stevenson J., Pennington B.F., Gilger J.W. i wsp.: Hyperactivity and spelling disability: testing for shared genetic aetiology. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1993; 34: 1137-1152.
40. Willcutt E.G., Pennington B.F., DeFries J.C.: Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 96: 293-301.
41. Odell J.D., Warren R.P., Warren W.L. i wsp.: Association of genes within the major histocompatibility complex with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 1997; 35: 181-186.
42. Grigorenko E.L., Wood F.B., Meyer M.S., Pauls D.L.: Chromosome 6p influences on different dyslexia-related cognitive processes: further confirmation. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 715-723.
43. Fisher S.E., DeFries J.C.: Developmental dyslexia: genetic dissection of a complex cognitive trait. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 767-780.
44. Kaplan D.E., Gayán J., Ahn J. i wsp.: Evidence for linkage and association with reading disability on 6p21.3-22. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 1287-1298.
45. Turic D., Robinson L., Duke M. i wsp.: Linkage disequilibrium mapping provides further evidence of a gene for reading disability on chromosome 6p21.3-22. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 176-185.
46. Deffenbacher K.E., Kenyon J.B., Hoover D.M. i wsp.: Refinement of the 6p21.3 quantitative trait locus influencing dyslexia: linkage and association analyses. *Hum. Genet.* 2004; 115: 128-138.
47. Petryshen T.L., Kaplan B.J., Liu M.F. i wsp.: Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6q influencing phonological coding dyslexia. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 105: 507-517.
48. Falconer D., MacKay T.: *Introduction to Quantitative Genetics*. Wyd. 4. Longmans Green, Harlow, Essex, London 1996.
49. Schulte-Körne G., Grimm T., Nöthen M.M. i wsp.: Evidence for lineage of spelling disability to chromosome 15. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 279-282.
50. Grigorenko E.L., Wood F.B., Meyer M.S. i wsp.: Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 27-39.
51. Morris D.W., Robinson L., Turic D. i wsp.: Family-based association mapping provides evidence for a gene for reading disability on chromosome 15q. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 843-848.
52. Loo S.K., Fisher S.E., Francks C. i wsp.: Genome-wide scan of reading ability in affected sibling pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: unique and shared genetic effects. *Mol. Psychiatry* 2004; 9: 485-493.
53. Bogdanowicz M.: Specyficzne trudności w czytaniu i pisanii – dysleksja rozwojowa. W: Gałkowski T., Jastrzębowska G. (red.): *Logopedia – pytania i odpowiedzi*. Wydawnictwo Uniwersytetu Opolskiego, Opole 2003: 491-535.
54. Wolańczyk T., Pisula A.: Zespół nadpobudliwości psychoruchowej. W: Wolańczyk T., Komender J. (red.): *Zaburzenia emocjonalne i behawioralne u dzieci*. PZWL, Warszawa 2005: 215-237.