



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

МАСТЕР РАД

**Улога допаминске дисфункције у ADHD-у: интеграција
генетских, *neuroimaging* и фармаколошких налаза**

Студент:

Драгана Ђурашевић

Ментор:

проф. др Драгица Селаковић

Крагујевац, март 2026.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се свим професорима Факултета медицинских наука у Крагујевцу, а посебно својој менторки проф. др Драгици Селаковић, на стручној помоћи и саветима приликом израде овог мастер рада.

Садржај

1. Општи део.....	1
1.1.Увод.....	2
1.2. Значај проучавања неуробиолошких основа ADHD-а	3
1.3. Епидемиологија и клиничка слика.....	3
1.4. Развојни ток и хетерогеност ADHD-а	4
2. Допамински систем и његове функције.....	5
2.1. Допамински путеви у мозгу.....	6
2.2. Допамински рецептори и допамински транспортер.....	7
2.3. Улога допамина у пажњи, мотивацији и извршним функцијама	8
3. Генетски налази у ADHD-у	8
3.1. Херитабилност ADHD-а.....	8
3.2. Гени допаминског система повезани с ADHD-ом.....	9
3.2.1. Допамински рецептори (DRD4, DRD5).....	9
3.2.2. Допамински транспортер (DAT1).....	9
3.2.3. Ензими метаболизма допамина (COMT).....	10
3.3. Интеракција гена и околине.....	10
3.4. Ограничења генетских студија.....	10
4. Neuroimaging налази у ADHD -у.....	11
4.1. Структурне промене мозга код ADHD-а.....	11
4.2. Функционалне промене и допаминске мреже.....	11
4.3. Налази PET и SPECT студија допаминског система.....	12
4.4. Повезаност neuroimaging налаза и клиничких симптома.....	13
4.5. Методолошка ограничења neuroimaging истраживања.....	13
5. Фармаколошки налази и терапијске импликације.....	14
5.1. Психостимуланси и допамински механизми деловања.....	14
5.2. Нестимулативни лекови и допамински систем.....	14
5.3. Фармакогенетика и индивидуалне разлике у терапијском одговору.....	15
5.4. Терапијске импликације интегративног допаминског модела.....	15

5.5. Критички осврт на фармаколошке налазе.....	15
6. Интеграција генетских, neuroimaging и фармаколошких налаза	16
6.1. Повезаност генетских и neuroimaging налаза.....	16
6.2. Интеграција neuroimaging и фармаколошких налаза.....	16
6.3. Генетика и варијабилност терапијског одговора.....	16
6.4. Интегративни допамински модел ADHD-а.....	17
6.5. Ограничења интегративног приступа и будући правци истраживања.....	17
7. Закључак	17
8. Литература	19
9. Биографија	21

1. Општи део

1.1. Увод

Поремећај пажње с хиперактивношћу (engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) представља један од најчешћих неуроразвојних поремећаја, са почетком у детињству и честим перзистирањем симптома у одраслој доби. [1] Карактеристике га комбинација симптома непажње, хиперактивности и импулсивности, који значајно утичу на академско, професионално и социјално функционисање појединца. [2,3] Иако је клиничка слика ADHD-а добро описана, неуробиолошки механизми који стоје у основи поремећаја и даље су предмет интензивних истраживања. [4] Савремени дијагностички системи, укључујући дијагностички и статистички приручник за менталне поремећаје (ДСМ-5), дефинишу ADHD кроз присуство симптома непажње и хиперактивности-импулсивности који су присутни у више окружења, [1] започињу у раном развојном периоду и негативно утичу на академско, професионално и социјално функционисање. [2] Према клиничкој презентацији, разликују се три основна типа ADHD-а: предоминантно непажљиви тип, предоминантно хиперактивно-импулзивни тип и комбиновани тип. [1,2] Епидемиолошки подаци указују да је ADHD један од најчешћих неуроразвојних поремећаја, с преваленцијом која варира у зависности од узорка, дијагностичких критерија и методологије истраживања. [2,3] Поремећај се чешће дијагностикује код дечака у детињству, док се у одраслој доби разлике међу половима смањују, што може бити последица промена у клиничкој слици и дијагностичких пристраности. [3]

Клиничка слика ADHD-а је хетерогена и обухвата широк спектар симптома, укључујући потешкоће у одржавању пажње, организацији задатака, регулацији импулса и моторичкој активности. [1,4] Поред основних симптома, ADHD је често праћен коморбидним поремећајима, као што су анксиозни поремећаји, депресија, поремећаји учења и поремећаји понашања, што додатно отежава дијагностику и терапијски приступ. [2,5] Иако је етиологија ADHD -а мултифакторска, савремена истраживања указују на снажну неуробиолошку основу поремећаја. Посебно се истиче улога генетских фактора [6,7] и дисфункције неуротрансмитерских система, међу којима допамински систем има централно место. [8,9,10] Ови налази доприносе схватању ADHD -а као комплексног неуроразвојног поремећаја, чије разумевање захтијева интеграцију налаза из различитих научних дисциплина. [4,8,10]

Циљ овог рада је да прикаже и критички анализира улогу допаминске дисфункције у патофизиологији ADHD-а кроз интеграцију релевантних налаза из генетских истраживања,

neuroimaging студија, као и фармаколошких модела, у циљу доприноса свеобухватнијем разумевању неуробиолошких основа овог поремећаја. [6,8,9]

1.2. Значај проучавања неуробиолошких основа ADHD-а

Проучавање неуробиолошких основа поремећаја пажње са хиперактивношћу (ADHD) има кључан значај за разумевање природе овог комплексног неуроразвојног поремећаја. [1,2,6] Иако је ADHD традиционално дефинисан на основу клиничких симптома и образаца понашања савремена истраживања све више указују на постојање специфичних неуробиолошких механизма који доприносе његовом настанку и развоју. [4,8,9] Разумевање ових механизма омогућава превазилажење искључиво дескриптивног приступа дијагностици и отвара простор за прецизније и објективније моделе објашњења поремећаја. [6,8] Један од кључних разлога за проучавање неуробиолошких основа ADHD-а јесте његова изражена хетерогеност. ADHD се клинички манифестује различитим обрасцима симптома, развојним токовима и терапијским одговорима, што указује на постојање више подтипова и патофизиолошких механизма. [2,3,4] Неуробиолошка истраживања омогућавају идентификацију специфичних можданих мрежа, неуротрансмитерских система и генетских фактора који доприносе индивидуалним разликама у клиничкој слици, чиме се ствара основа за диференциранији приступ дијагностици и лечењу. [6,7,8] Даље, проучавање неуробиолошких механизма ADHD -а има директне клиничке импликације. Налази о дисфункцији допаминског система допринели су развоју и примени фармаколошких терапија које циљају неуротрансмитерске процесе одговорне за регулацију пажње, импулсивности и мотивације. [8,9,10] Разумевање неуробиолошке основе поремећаја омогућава рационалнији избор терапијских стратегија, процену ефикасности лечења и развој персонализованих терапијских приступа. [5,9] Неуробиолошка перспектива ADHD-а такође има важан друштвени и етички значај. Препознавање поремећаја као неуробиолошки утемељеног стања доприноси смањењу стигматизације особа са ADHD-ом и смањује тенденцију да се симптоми тумаче као последица лошег одгоја, недостатка мотивације или вољне контроле. [2,5] Тако се унапређује разумевање поремећаја у ширем друштвеном контексту и подстиче развој адекватних образовних и здравствених политика. Коначно, интеграција неуробиолошких налаза са клиничким, генетским и neuroimaging истраживањима омогућава развој свеобухватних теоријских модела ADHD-а. Овакав мултидисциплинарни приступ представља основу за даља истраживања усмерена на идентификацију биомаркера, унапређење дијагностичких критеријума као и развој нових терапијских интервенција, чиме се значајно доприноси напретку у разумевању и третману ADHD-а. [6,8,9,10]

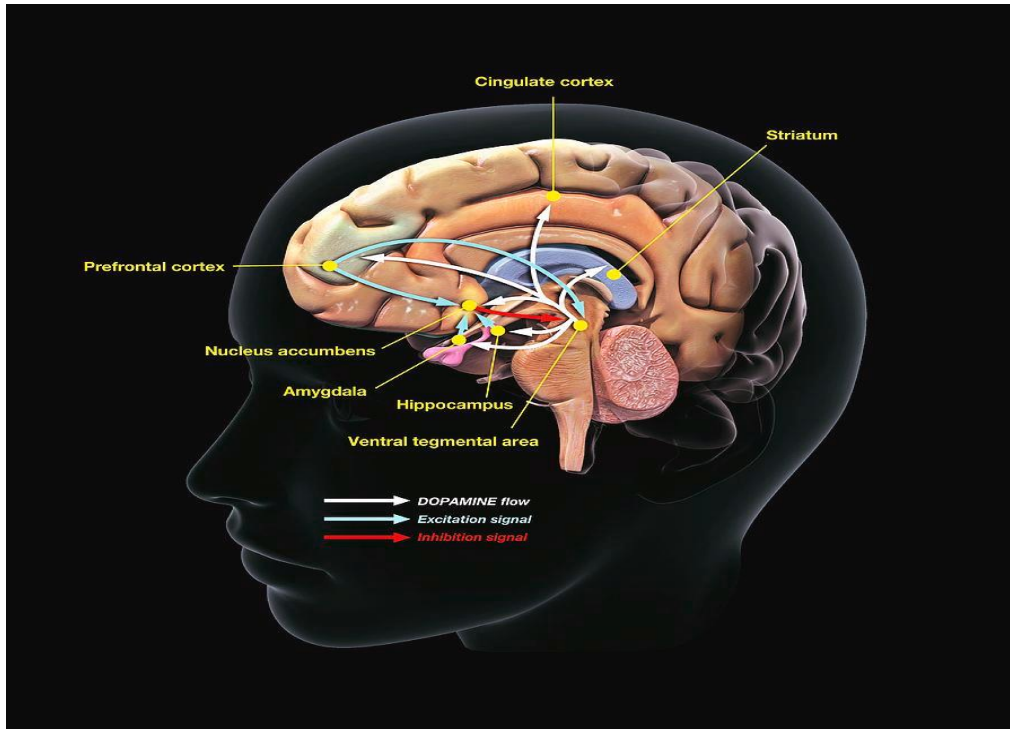
1.3. Епидемиологија и клиничка слика

ADHD спада међу најчешће неуроразвојне поремећаје, са преваленцијом која се у дечијој популацији процењује на неколико процената, док се у одраслој популацији бележи нешто нижа, али и даље значајна учесталост. [2,3] Разлике у преваленцији између студија делом су последица варијација у дијагностичким критеријумима, методолошким приступима и културолошким факторима. [2,3] У детињству се ADHD чешће дијагностикује код дечака него код девојчица, што се делимично приписује израженијој хиперактивно-импулзивној симптоматологији код дечака.

[2,3] Код девојчица је чешћи непажљиви тип, који може остати недовољно препознат. [3,4] У одраслој доби полне разлике се смањују, а клиничка слика често поприма суптилније облике. [3,5] Клиничка слика ADHD-а укључује симптоме непажње (нпр. тешкоће у одржавању пажње, дезорганизација, заборавност), хиперактивности (претерана моторичка активност, немир) и импулсивности (тешкоће у инхибицији понашања, брзоплетост). [1,4] Симптоми се манифестују у различитим интензитетима и могу значајно утицати на академско постигнуће, професионални успех и интерперсоналне односе. [2,5]

1.4. Развојни ток и хетерогеност ADHD-а

ADHD се традиционално сматра поремећајем детињства, међутим лонгитудинална истраживања показују да симптоми код значајног броја особа перзистирају и у адолесценцији те одраслој доби. [1,2] Ток поремећаја је варијабилан, при чему се хиперактивност често смањује с годинама, док проблеми са пажњом и извршним функцијама могу остати присутни. [2,3] Хетерогеност ADHD-а огледа се у разноликости клиничких презентација, коморбидитета и терапијских одговора. [4,5] Чести коморбидни поремећаји укључују поремећаје учења, анксиозне и афективне поремећаје, поремећаје понашања и поремећаје из спектра зависности. Ова сложеност указује на постојање више развојних путања и патофизиолошких механизма који доводе до сличне клиничке слике. Развојни и хетерогени карактер ADHD -а наглашава потребу за индивидуализираним приступом дијагностици и терапији, као и за интеграцијом биолошких, психолошких и социјалних фактора у разумевању поремећаја. [6,7] Савремени неуробиолошки модели ADHD-а полазе од претпоставке да поремећај настаје као последица дисфункције неуронских мрежа укључених у регулацију пажње, извршних функција и мотивације. [8,9] Посебан нагласак ставља се на дисбаланс неуротрансмитерских система, при чему допамински систем има централну улогу. [8,9,10] Допаминска дисфункција, нарочито у префронталном кортексу и стријаталним регијама, повезује се са поремећајем извршних функција, слабијом инхибицијом импулса и промењеном осетљивошћу на награду. [8,9] Neuroimaging студије указују на структурне и функционалне промене у овим регијама, [9,10] док генетска истраживања потврђују повезаност ADHD-а са генима укљученим у регулацију допаминске сигнализације. [6,7] Поред допаминског, савремени модели укључују и улогу других неуротрансмитерских система, као што су норадренергички и серотонергички, као и поремећаје у функционалној повезаности можданих мрежа. [8,10] Ови интегративни модели доприносе разумевању ADHD као сложеног неуроразвојног поремећаја са вишеструким неуробиолошким основама. [6,8,9,10]

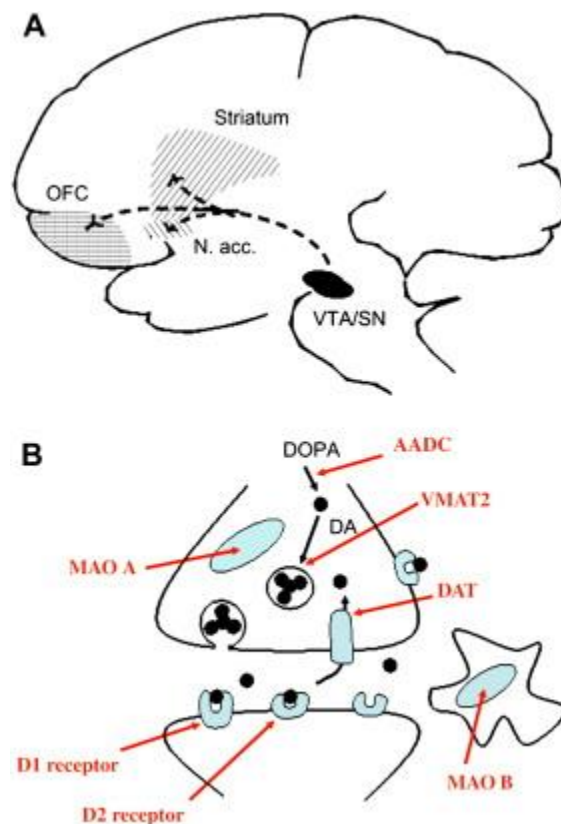


Слика 1. Префронтални кортекс и стријатум (каудатно једро и путамен)

(извор: Science Photo Library, Josea Antonia Peñasa, 2018.)

2. Допамински систем и његове функције

Допамински систем представља један од кључних неуротрансмитерских система централног нервног система, укључен у регулацију моторичких, когнитивних, емоционалних и мотивацијских процеса. Допамин се ствара из аминокиселине тирозина кроз више ензимских реакција, а ензим тирозин-хидроксилаза одређује брзину тог процеса, јер представља најспорији корак у синтези. [21,22] Након синтезе, допамин се складишти у синаптичким везикулама и ослобађа у синаптичку пукотину као одговор на неуронску активност. Физиолошко деловање допамина заснива се на његовом везивању за специфичне постсинаптичке и пресинаптичке рецепторе, чиме се модулира екситабилност неуронских мрежа. [23] Након ослобађања, допамин се уклања из синаптичке пукотине првенствено путем поновног преузимања посредованог допаминским транспортером (DAT), док се мањи део метаболише деловањем ензима моноаминооксидазе (MAO) и катехол-О-метилтрансферазе (COMT). [24,25] Допамински неурони су релативно малобројни, али имају широке пројекције и снажан модулатијски утицај на различите моздане регије, што допамински систем чини изузетно важним за интеграцију нервних функција. [26–28]



Слика 2. Допамински систем у мозгу

(извор: Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, Nora D. Volkow, Gene-Jack Wang, Joanna S. Fowler i Felicia Telang, 2011.)

2.1. Допамински путеви у мозгу (мезокортикални, мезолимбички, нигростријатални)

Допамински систем организован је у неколико главних пројекцијских путева, од којих су за патофизиологију ADHD-а посебно релевантни мезокортикални, мезолимбички и нигростријатални пут. [26,27] Мезокортикални пут потиче из вентралног тегменталног подручја (VTA) и усмерава се према префронталном кортексу. Овај пут има кључну улогу у регулацији извршних функција, пажње, радне меморије и когнитивне контроле [9,18]. Дисфункција мезокортикалног допаминског система сматра се централним неуробиолошким механизмом у настанку симптома непажње и слабије когнитивне регулације код особа са ADHD-ом [8,14].

Мезолимбички пут такође потиче из VTA, али усмерава се према лимбичким структурама, укључујући *nucleus accumbens*¹. Овај пут је примарно укључен у процесе награде, мотивације и емоционалне реактивности. [27] Промене у мезолимбичкој допаминској сигнализацији повезују

¹ главни мождани центар за награђивање, мотивацију и задовољство

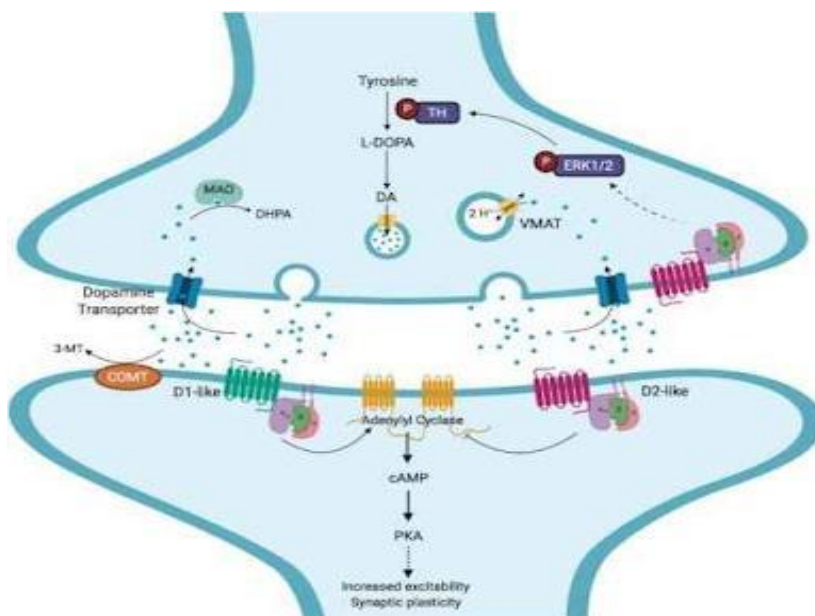
се с појачаном импулсивношћу и промењеном осетљивошћу на награду код ADHD-а, што подржавају неуроимагинг и молекуларне студије допаминске дисфункције [8,25,28]

Нигростријатални пут повезује део *substantia nigra*² са дорзалним стријатумом и има кључну улогу у контроли моторике и процедуралног учења. [26] Иако се примарно повезује са моторичким поремећајима, овај пут доприноси и регулацији понашања, што је релевантно за хиперактивну компоненту ADHD-а. [10,20]

2.2. Допамински рецептори и допамински транспортер

Деловање допамина посредовано је путем пет подтипова допаминских рецептора, који се деле у две главне породице: D1-сличне (D1 и D5) и D2-сличне рецепторе (D2, D3 и D4). [23] D1-слични рецептори углавном имају ексцитаторни ефекат, док D2-слични рецептори делују инхибиторно, чиме се постиже фина регулација неуронске активности. [23,25] У контексту ADHD-а, посебна пажња посвећена је рецепторима D4 и D5, који су изразито заступљени у префронталном кортексу и повезани са регулацијом пажње и извршним функцијама. [9,18] Генетске варијације у генима за допаминске рецепторе повезане су са повећаним ризиком за развој ADHD-а, што потврђују молекуларно-генетичке и метааналитичке студије [6,7,10]. Допамински транспортер (DAT) има кључну улогу у регулацији концентрације допамина у синаптичкој пукотини. [25] Повећана активност DAT -а доводи до бржег уклањања допамина, што може резултирати смањеном допаминском сигнализацијом. [8,18]. Фармаколошки агенси који инхибирају DAT, попут метилфенидата, повећавају доступност допамина и представљају основу фармаколошког лечења ADHD-а. [12,19] Ефикасност ових лекова додатно подржава допаминску хипотезу поремећаја [9,25].

² једро у средњем мозгу



Слика 3. Биохемијски приказ допаминергичке синапсе
(извор: Neuroscience & Biobehavioral Reviews, D. Pavál, 2021.)

2.3. Улога допамина у пажњи, мотивацији и извршним функцијама

Допамин има централну улогу у модулацији пажње, јер утиче на способност селективног фокусирања, одржавања пажње и филтрирања ирелевантних информација. [9,18,28] Оптимални нивои допамина у префронталном кортексу неопходни су за ефикасно функционисање радне меморије и когнитивне флексибилности. [21,22] У контексту мотивације, допамин посредује процесе очекивања награде и евалуације исхода понашања. [8,27] Особе са ADHD-ом често показују смањену осетљивост на одложене награде и преференцију за непосредно појачање, што се повезује са промењеном допаминском сигнализацијом у мезолимбичком систему. [8,25,28]

Извршне функције, укључујући планирање, инхибицију одговора и саморегулацију понашања, снажно зависе од допаминске модулације префронтално-стријаталних мрежа. [9,18,26] Дисфункција ових система доводи до тешкоћа у контроли импулса и организацији понашања, што представља један од темељних клиничких обележја ADHD-а. [1–3,10]

3. Генетски налази у ADHD-у

3.1. Херитабилност ADHD-а

Генетски фактори имају значајну улогу у етиологији ADHD-а, што потврђују бројна породична, близаначка и адопцијска истраживања. [6,7] Студије на близанцима досљедно указују на високу херитабилност ADHD-а, која се процењује на приближно 70–80%, чиме се ADHD сврстава међу неуроразвојне поремећаје са најизраженијим генетским доприносом. [6,7] Већа

конкордантност симптома код монозиготних у односу на дизиготне близанце додатно потврђује снажан утицај генетских фактора. [6,7] Студије које су се бавила проучавањем породица у којима је дијагностикован поремећај показују да је ризик за развој ADHD-а значајно повећан код сродника првог степена, што указује на наследну компоненту поремећаја. [5,6] Међутим, висока херитабилност не имплицира постојање једног узрочног гена, већ указује на комплексну генетску архитектуру у којој учествује већи број гена са малим појединачним ефектима. [6,7] Ови налази подржавају схватање ADHD-а као полигенског поремећаја, чији се фенотипски исход формира кроз интеракцију генетске предиспозиције и фактора окружења. [7,10]

3.2. Гени допаминског система повезани са ADHD-ом

С обзиром на централну улогу допамина у регулацији пажње, извршних функција и мотивације, велики број генетских истраживања усмерен је на гене који учествују у допаминској неуротрансмисији. [6,7,10] Посебна пажња посвећена је генима за допаминске рецепторе (DRD4, DRD5), допамински транспортер (SLC6A3) и ензиме метаболизма допамина (COMT, MAO), јер варијације у овим генима могу утицати на концентрацију и сигнализацију допамина у кључним можданим регијама [6,7,25].

3.2.1. Допамински рецептори (DRD4, DRD5)

Ген за допамински рецептор D4 (DRD4) један је од најчешће проучаваних кандидатских гена у истраживањима ADHD-а. [6,7,10] Посебно је истакнута варијанта са понављањем од седам база (7-репеат алел), која се повезује са повећаним ризиком за развој симптома непажње и импулсивности. [6,7] Допамински рецептори D4 су изражени у префронталном кортексу, регији кључној за извршне функције и когнитивну контролу, што додатно подупиरे њихову улогу у патофизиологији ADHD-а. [9,18]

Ген, DRD5 који кодира допамински рецептор D5, такође је повезан са ADHD-ом у бројним асоцијацијским студијама. [6,7] Варијације у овом гену повезују се са променама у допаминској сигнализацији у кортикалним регијама, чиме се потенцијално утиче на регулацију пажње и радне меморије. [6,7,25] Иако ефекти појединачних варијанти нису велики, кумулативни утицај више допаминских рецепторских гена доприноси укупном генетском ризику за ADHD. [6,7,10]

3.2.2. Допамински транспортер (DAT1)

Ген за допамински транспортер DAT1 (или SLC6A3) има кључну улогу у регулацији концентрације допамина у синаптичкој пукотини, јер кодира протеин одговоран за поновно преузимање допамина у пресинаптички неурон. [25] Најчешће проучавана варијанта овог гена је

10-репеат алел у 3' непреведеном региону, који се повезује са повећаном експресијом допаминског транспортера. [6,7] Повећана активност DAT-а може довести до бржег уклањања допамина из синапсе, што резултира смањеном допаминском доступношћу, нарочито у префронталном кортексу и стријатуму. [25] Овај механизам је посебно значајан у контексту ADHD-а, с обзиром на то да најчешће кориштени фармаколошки третмани делују управо инхибицијом допаминског транспортера. [12,19] Тиме се генетски налази за DAT1 директно повезују с фармаколошким и неуробиолошким моделима поремећаја [8,18,25].

3.2.3. Ензими метаболизма допамина (COMT)

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) је ензим који учествује у разградњи допамина, нарочито у префронталном кортексу, гдје је активност допаминског транспортера релативно ниска. [25,28] Полиморфизам Val158Met у гену COMT повезује се са разликама у ензиматској активности, при чему варијанта Val доводи до брже разградње допамина, док Met варијанта резултира споријим метаболизмом. [28] Ове разлике у метаболизму допамина могу утицати на когнитивне функције, посебно радну меморију и извршне функције, које су често нарушене код особа са ADHD-ом. [9,21,22] Иако налази у вези са COMT геном нису у потпуности конзистентни, они додатно потврђују значај fine регулације допаминске сигнализације у префронталним можданим регијама [25,28].

3.3. Интеракција гена и околине

Савремени модели ADHD-а наглашавају да генетска предиспозиција сама по себи није довољна за развој поремећаја, већ да се клиничка манифестација ADHD-а обликује кроз интеракцију гена и околишних фактора. [6,7,10] Пренатални и перинатални фактори, као што су изложеност никотину, алкохолу, стресу или компликацијама током порода, могу модулирати експресију генетског ризика. [7,15] Епигенетски механизми, укључујући промене у метилацији DNK и регулацији генске експресије, представљају важан посреднички фактор између генетских варијација и околишних утицаја. [7,15] Ови процеси могу дугорочно утицати на функционисање допаминског система и допринети индивидуалним разликама у развоју и тежини симптома ADHD-а. [8,18,25]

3.4. Ограничења генетских студија

Иако генетска истраживања пружају значајне увиде у етиологију ADHD-а, она имају и одређена ограничења. [6,7,10] Ефекти појединачних генетских варијанти су релативно мали, а резултати студија често нису у потпуности конзистентни између различитих популација. [6,7]

Методолошке разлике, хетерогеност узорака и комплексност клиничке слике ADHD-а додатно отежавају интерпретацију налаза. [6,7,10] Поред тога, већина досадашњих истраживања фокусирана је на кандидатске гене, док су *genome-wide*³ асоцијацијске студије тек недавно почеле пружати шири увид у генетску архитектуру ADHD-а. [7] Ова ограничења указују на потребу за интегративним приступима који комбинују генетске, *neuroimaging* и клиничке податке, како би се добило потпуније разумевање неуробиолошких основа поремећаја. [7,10,28]

4. *Neuroimaging* налази у ADHD -у

4.1. Структурне промене мозга код ADHD-а

Истраживања која користе савремене методе снимања мозга указују на постојање структурних разлика између особа са ADHD-ом и неуротипичне популације. [13,14,27] Најдоследније промене забележене су у префронталном кортексу, базалним ганглијима и церебелуму, регијама које имају кључну улогу у регулацији пажње, извршних функција и моторичке контроле. [13,14] Студије магнетне резонанце (МРИ) често извештавају о смањеном волумену ових регија, нарочито у дечијој популацији с ADHD-ом. [13,14] Посебно су истакнуте промене у дорзолатералном и орбитофронталном кортексу, које се повезују са тешкоћама у планирању, доношењу одлука и инхибицији импулса. [13,14] Такође, структурне промене у стријатуму, укључујући *nucleus caudatus*⁴ и путамен, указују на поремећаје у префронтално-стријаталним круговима, који су снажно модулирани допаминском неуротрансмисијом. [26,27] Иако се код неких особа с АДХД-ом бележи нормализација волумена можданих структура током развоја, одређене промене могу перзистирати и у одраслој доби. [13,14,28]

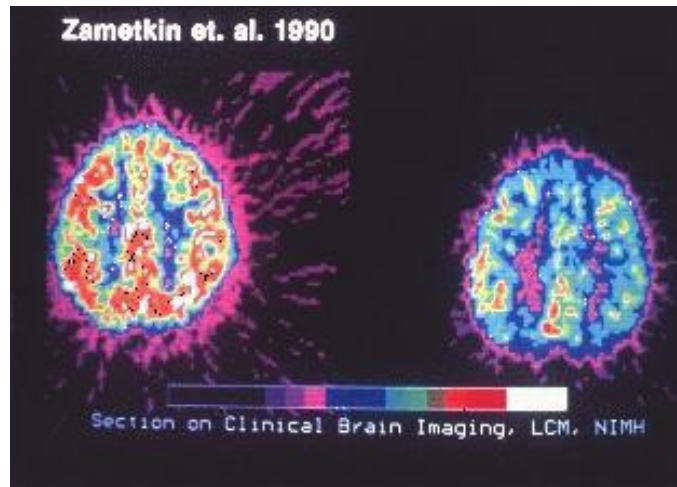
4.2. Функционалне промене и допаминске мреже

Функционалне *neuroimaging* студије, посебно оне које користе функционалну магнетну резонанцу (fMRI), омогућиле су детаљнији увид у обрасце мождане активности код особа с ADHD-ом. [13,14,27] Током задатака који захтевају одржавање пажње, инхибицију одговора и извршне функције, уочава се смањена активација префронталног кортекса и повезаних субкортикалних структура. [13,14,27] Дисфункција допаминских мрежа посебно је изражена у мезокортикалном и мезолимбичком систему, који су кључни за регулацију когнитивне контроле и обраде награде. [8,25,28] Поремећена функционална повезаност између префронталног кортекса и стријатума доводи до слабије координације неуронских мрежа, што се клинички

³ читав геном, односно обухвата све гене у организму

⁴ једро базалних ганглија у великом мозгу, важно за контролу покрета, учење и когнитивне функције

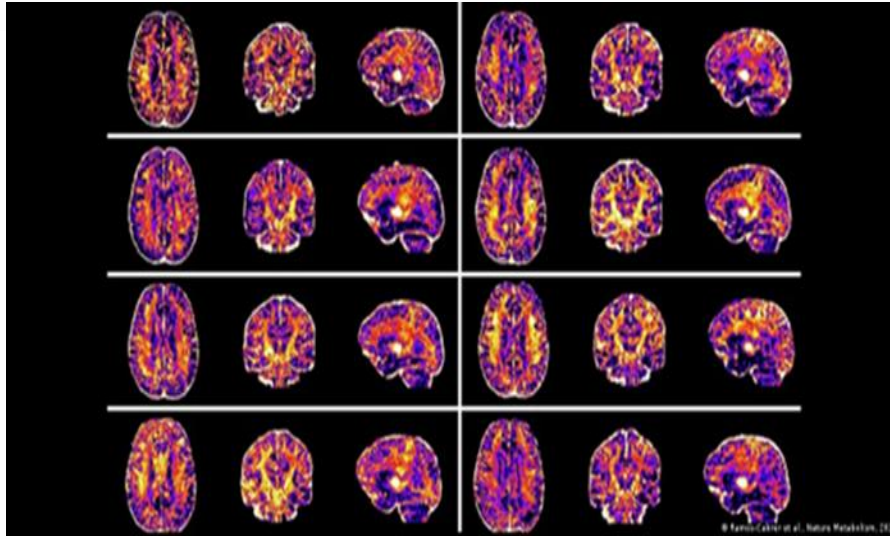
манифестује као потешкоће у одржавању пажње и повећана импулсивност. [9,18,26] Ови налази подржавају хипотезу да ADHD није резултат изолованог оштећења једне регије, већ поремећаја функционалних мрежа. [13,14,27,28]



Слика 3. PET снимак мозга који показује смањену метаболичку активност у фронталним регионима код особа са ADHD-ом у поређењу са здравом особом (извор: The New England Journal of Medicine, Алан Ј. Заметкин, 1990.)

4.3. Налази PET и SPECT студија допаминског система

Позитронска емисиона томографија (PET) и једнофотонска емисиона компјутеризована томографија (SPECT) омогућавају директно испитивање допаминског система путем праћења специфичних радиоактивно обележених лиганата. [8,25,28] Ове методе пружиле су важне доказе о променама у доступности допаминских рецептора и допаминског транспортера код особа са ADHD-ом. [8,25] PET и SPECT студије често указују на повећану активност допаминског транспортера, нарочито у стријатуму, што доводи до смањене концентрације допамина у синаптичкој пукотини [8,25]. Такође су забележене промене у везивању допаминских рецептора, што сугерира алтернативну допаминску сигнализацију [8,25,28]. Ови налази су у складу са генетским и фармаколошким подацима који указују на централну улогу допаминске дисфункције у патофизиологији ADHD-а [8,9,12,18,25].



Слика 4. Серија PET снимака мозга са колор-мапом која представља различите нивое метаболичке или функционалне активности у различитим пресецима мозга

(извор: Nature Metabolism, Ramos-Cabrer, 2025.)

4.4. Повезаност *neuroimaging* налаза и клиничких симптома

Један од кључних циљева *neuroimaging* истраживања у ADHD-у јесте успостављање везе између неуробиолошких промена и клиничке симптоматологије [13,14,27,28]. Студије указују да су структурне и функционалне промене у префронтално-стријаталним мрежама повезане са тежином симптома непажње и импулсивности [13,14,26,27]. На пример, смањена активација префронталног кортекса током задатака инхибиције одговора повезује се са израженијом импулсивношћу, док промене у мезолимбичком систему корелирају са поремећеном обрадом награде и мотивацијом [8,9,25,28]. Иако ови налази указују на јасну неуробиолошку основу симптома ADHD-а, индивидуалне разлике у клиничкој слици отежавају успостављање једнозначних корелација [13,14,28].

4.5. Методолошка ограничења *neuroimaging* истраживања

Упркос значајном доприносу разумевању ADHD-а, *neuroimaging* истраживања суочавају се са бројним методолошким ограничењима. [13,14,27,28] Хетерогеност узорака, разлике у старосној доби испитаника, коморбидитети и претходна фармаколошка терапија могу значајно утицати на резултате студија. [13,14] Такође, разлике у методологији снимања и анализе података отежавају поређење налаза између различитих истраживања [13,14,27]. Додатно, већина *neuroimaging*

студија има корелацијски карактер, што ограничава могућност доношења закључака о узрочности [13,28]. Ова ограничења указују на потребу за лонгитудиналним и мултимодалним истраживањима која би интегрирала *neuroimaging*, генетске и клиничке податке, како би се постигло дубље и прецизније разумевање неуробиолошких основа ADHD-а [7,10,28].

5. Фармаколошки налази и терапијске импликације

Фармаколошки налази представљају један од најснажнијих индиректних доказа у прилог допаминске дисфункције као кључног патофизиолошког механизма у ADHD-у. [12,18,25] Ефикасност лекова који модулирају допаминску неуротрансмисију пружа важан увид у неуробиолошке процесе који стоје у основи клиничких симптома поремећаја, али истовремено отвара и питања о ограничењима постојећих терапијских приступа [12,18].

5.1. Психостимуланси и допамински механизми деловања

Психостимуланси, првенствено метилфенидат и амфетамински препарати, сматрају се терапијом првог избора у лечењу ADHD-а [12,18]. Њихов основни механизам деловања заснива се на повећању доступности допамина у синаптичкој пукотини, нарочито у префронталном кортексу и стријатуму [12,18,25]. Метилфенидат делује примарно инхибицијом допаминског транспортера (DAT), док амфетамини додатно потичу ослобађање допамина из пресинаптичких терминала [12,18]. *Neuroimaging* студије показале су да примена психостимуланса нормализира активност префронтално-стријаталних мрежа и побољшава функционалну повезаност регија укључених у извршне функције и регулацију пажње [13,14,27,28]. У клиничком смислу, ови ефекти се манифестују смањењем симптома непажње, хиперактивности и импулсивности код великог броја пацијената [12,18]. Међутим, иако су психостимуланси високо ефикасни у симптоматском лечењу ADHD-а, они не делују једнако код свих пацијената, што указује на индивидуалне разлике у неуробиолошким и генетским профилима [6,7,10,12,18].

5.2. Нестимулативни лекови и допамински систем

Поред психостимуланса, у лечењу ADHD-а користе се и нестимулативни лекови, попут атомоксетина, гуанфацина и клонидина [12,18]. Атомоксетин је селективни инхибитор норадреналинског транспортера, али индиректно повећава допаминску концентрацију у префронталном кортексу, где је допамински транспортер слабо изражен [12,18,25]. Овај механизам додатно потврђује значај допаминске модулације у регулацији пажње и извршних функција [9,12]. Нестимулативни лекови често се користе код пацијената који не подносе психостимулансе или код којих постоји повећан ризик од нуспојава и злоупотребе [12,18]. Иако

је њихова ефикасност генерално нешто нижа у поређењу са психостимулансима, они представљају важну терапијску алтернативу и додатно проширују разумевање неурохемијске основе ADHD-а [12,18,25].

5.3. Фармакогенетика и индивидуалне разлике у терапијском одговору

Све већа пажња посвећује се улози фармакогенетике у објашњењу варијабилности терапијског одговора код особа с ADHD-ом [6,7,10,12,18,25]. Генетске варијације у генима допаминског система, укључујући DAT1, DRD4 и COMT, повезују се са разликама у ефикасности и подношљивости фармаколошке терапије [6,7,10,12,18,25]. Ови налази указују на потенцијал развоја персонализованих терапијских приступа, у којима би се избор лека и дозе прилагођавао индивидуалном генетском и неуробиолошком профилу пацијента [12,18,25]. Иако су фармакогенетичка истраживања још увијек у развоју, она представљају важан корак ка прецизнијој и ефикаснијој терапији ADHD-а [12,18,25].

5.4. Терапијске импликације интегративног допаминског модела

Интеграција фармаколошких налаза с генетским и неуроимагинг подацима подржава модел ADHD-а као поремећаја допаминске регулације унутар префронтално-стријаталних и мезолимбичких мрежа [8]. Овакав модел има значајне клиничке импликације, јер омогућава боље разумијевање механизма дјеловања терапије и објашњава зашто су одређени лијекови ефикасни код већине, али не и код свих пацијената [12,18,25]. Истовремено, важно је нагласити да фармаколошка терапија не дјелује на узрок поремећаја у потпуности, већ првенствено ублажава симптоме [12,18]. Због тога се ADHD све чешће посматра кроз мултимодални терапијски приступ, који комбинује фармаколошке интервенције с психотерапијским и едукативним стратегијама [12,18,25].

5.5. Критички осврт на фармаколошке налазе

Иако фармаколошки налази снажно подржавају улогу допаминске дисфункције у ADHD-у, они имају и одређена ограничења [12,18,25]. Терапијски одговор на допаминске лекове не имплицира нужно да је допаминска дисфункција једини или примарни узрок поремећаја [12,18]. Могуће је да допамин представља заједнички модулацијски механизам различитих неуробиолошких процеса [12,18,25]. Поред тога, дугорочни ефекти фармаколошке терапије на развој мозга и неуропластичност још увијек нису у потпуности разјашњени [12,18,25]. Ова питања наглашавају потребу за даљњим истраживањима која ће интегрirati фармаколошке, генетске и развојне перспективе у циљу потпунијег разумевања ADHD-а [6].

6. Интеграција генетских, *neuroimaging* и фармаколошких налаза

Савремена истраживања ADHD-а све више указују на потребу интегративног приступа у разумевању његове патофизиологије [10]. Изоловано посматрање генетских, *neuroimaging* или фармаколошких налаза даје парцијалну слику поремећаја, док њихова интеграција омогућава боље разумевање улоге допаминске дисфункције у настанку и одржавању симптома ADHD-а [8]. Овакав приступ подржава концепт ADHD-а као неуробиолошки хетерогеног поремећаја, чија клиничка манифестација произлази из интеракције генетских предиспозиција и функционалних промена можданих мрежа [6].

6.1. Повезаност генетских и *neuroimaging* налаза

Генетске студије ADHD-а доследно указују на високу херитабилност поремећаја, са посебним нагласком на гене укључене у допаминску неуротрансмисију, као што су DRD4, DRD5, DAT1 и COMT [12]. Ове генетске варијације повезане су са променама у регулацији допамина, што има директне импликације на развој и функционисање можданих структура укључених у пажњу и извршне функције [12]. *Neuroimaging* налази пружају функционални и структурни контекст овим генетским предиспозицијама [13,14,27,28]. Промене у префронтално-стријаталним и мезолимбичким мрежама могу се посматрати као неуроанатомски и функционални изрази генетски условљене допаминске дисфункције [8]. На тај начин, *неуроимагинг* студије делују као мост између молекуларног нивоа генетике и клиничке симптоматологије ADHD-а [7].

6.2. Интеграција *neuroimaging* и фармаколошких налаза

Фармаколошки налази додатно потврђују значај допаминских мрежа идентификованих *neuroimaging* методама [28]. Ефикасност психостимуланаса у нормализацији активности префронтално-стријаталних кругова, забележена у функционалним *neuroimaging* студијама, представља снажан доказ да су управо ове мреже кључне у патофизиологији ADHD-а [13]. PET и SPECT студије допаминског система показале су да фармаколошка модулација допамина утиче на доступност допаминског транспортера и рецептора у регијама које су структурно и функционално измењене код особа са ADHD-ом [25]. Ови налази указују на доследну повезаност између неуробиолошких промена у мозгу и терапијског одговора, те додатно подржавају допамински модел ADHD-а [18,25].

6.3. Генетика и варијабилност терапијског одговора

Један од кључних изазова у клиничком лечењу ADHD-а јесте изражена варијабилност терапијског одговора међу пацијентима [6,7]. Интеграција генетских и фармаколошких налаза указује да генетске разлике у допаминском систему могу делимично објаснити ове индивидуалне варијације [6,7,10,12,18,25]. Полиморфизми у генима као што су DAT1 и DRD4 повезани су са разликама у ефикасности психостимуланаса, али и са појавом нуспојава [6,7,12,18,25]. Ови налази отварају простор за развој персонализованих терапијских стратегија, у којима би се избор лека и терапијског режима темељио на индивидуалном неуробиолошком профилу пацијента [12,18,25].

Иако су овакви приступи још увек у раној фази развоја, они представљају важан правац будућих истраживања [12,18,25].

6.4. Интегративни допамински модел ADHD-а

Синтеза генетских, *neuroimaging* и фармаколошких налаза подржава интегративни допамински модел ADHD-а, према којем поремећај настаје као последица дисфункционалне регулације допамина унутар специфичних неуронских мрежа [28]. Овај модел објашњава како генетске предиспозиције могу довести до промена у развоју и функционисању можданих система, које се клинички манифестују као непажња, импулсивност и хиперактивност [25,28]. Међутим, важно је нагласити да допаминска дисфункција не делује изоловано [8,12,18,25]. Интеракције са другим неуротрансмитерским системима, нарочито норадренергичким, као и утицај околиних фактора, додатно обликују клиничку слику ADHD-а [10,12,18,25]. Стога се ADHD не може посматрати као једноставан „допамински поремећај“, већ као комплексан неуробиолошки синдром [25,28].

6.5. Ограничења интегративног приступа и будући правци истраживања

Упркос значајном напретку, интеграција генетских, *neuroimaging* и фармаколошких налаза суочава се с одређеним ограничењима [10,13,14,28]. Хетерогеност ADHD популације, методолошке разлике међу студијама и ограничења узорака отежавају доношење универзалних закључака [13,14,27,28]. Додатно, већина постојећих истраживања има корелацијски карактер, што ограничава могућност утврђивања узрочно-последичних односа [13,28]. Будућа истраживања требала би бити усмерена ка лонгитудиналним и мултимодалним студијама које интегришу генетске податке, *neuroimaging* налазе и клиничке исходе [7,10,13,28]. Овакав приступ могао би омогућити прецизније разграничење биолошких подтипова ADHD-а и унапредити развој циљаних терапијских интервенција [12,18,25,28].

7. Закључак

Циљ овог мастер рада је анализа улоге допаминске дисфункције у патофизиологији ADHD-а кроз интеграцију генетских, *neuroimaging*, као и фармаколошких налаза. Преглед релевантне литературе показује да ADHD представља комплексан неуробиолошки поремећај, у чијој основи леже поремећаји у регулацији допамина унутар префронтално-стријаталних и мезолимбичких неуронских мрежа. Генетска истраживања указују на високу херитабилност ADHD-а и идентификују гене допаминског система као важне факторе ризика, док *neuroimaging* студије пружају доказе о структурним и функционалним променама у регијама мозга одговорним за пажњу, извршне функције и контролу понашања. Фармаколошки налази додатно потврђују значај допаминске неуротрансмисије, с обзиром на ефикасност терапија које циљано модулирају допамински систем. Интеграција ових налаза подржава савремени концепт ADHD-а као поремећаја допаминске регулације, али истовремено наглашава његову неуробиолошку хетерогеност и вишедимензионалност. Иако допаминска дисфункција представља централни механизам, ADHD се не може свести на изоловани поремећај једног неуротрансмитерског система. Закључно, резултати овог рада указују на потребу за интегративним и мултимодалним

приступима у истраживању и лечењу ADHD-а, који би омогућили прецизније разумевање индивидуалних разлика и унапредили развој персонализованих терапијских стратегија. Овакав приступ има потенцијал да допринесе не само бољој клиничкој пракси, већ и даљем развоју неуробиолошких модела ADHD-а.

8. Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–948
3. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012;9:490–499.
4. Nigg JT, Nikolas M, Burt SA. Measuring ADHD Symptoms: Agreement of Parent and Teacher Reports and ADHD Factor Structure. *Psychol Assess*. 2010;22(4):853–866.
5. Biederman J, Faraone SV. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Lancet*. 2005;366:237–248.
6. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24:562–575.
7. Demontis D, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate neurodevelopmental mechanisms. *Cell Reports*. 2022;41(5).
8. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn J, et al. Motivation Deficit in ADHD Involves Dysfunction of the Dopamine Reward Pathway. *Mol Psychiatry*. 2011;16:1147–1154.
9. Arnsten AFT, Pliszka SR. Catecholamine Influences on Prefrontal Cortex Function: Relevance to Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Related Disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011;99:211–216.
10. Swanson JM, et al. Etiologic Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Brain Imaging, Molecular Genetic and Environmental Factors and the Dopamine Hypothesis. *Neuropsychol Rev*. 2007;17:39–59.
11. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;128:789–818.
12. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727–738.
13. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649–19654.
14. Rubia K. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its clinical translation. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:100.

15. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275–289.
16. Franke B, Michelini G, Asherson P, et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(10):1059–1088.
17. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):17–26.
18. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145–e157.
19. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: adult attention deficit–hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1935–1944.
20. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387(10024):1240–1250.
21. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*. 4th ed. Wolters Kluwer; 2020.
22. Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA. *Principles of Neural Science*. 6th ed. McGraw-Hill; 2021.
23. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189–225.
24. Iversen LL. Dopamine receptors in the brain. *Science*. 1975;188(4194):1084–1089.
25. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of ADHD. *Biol Psychiatry*. 2011;69(12):e145–e157.
26. Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*. 2007;30(5):194–202.
27. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):4–26.
28. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):17–26.

9. Биографија

Драгана Ђурашевић рођена је 6.2.2002. године у Чачку, Република Србија. Основну школу „Кирило Савић“ завршила је у Ивањици 2016. године и исте године уписује Гимназију „Венијамин Маринковић“ у Ивањици, смер општи. Након завршене средње школе 2020. године уписује Основне академске студије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу, студијски програм Хемија, смер истраживање и развој. Основне академске студије завршава 2024. године са просечном оценом 8.80. Исте године, уписује Мастер академске студије на Факултету медицинских наука, студијски програм Регенеративна медицина, као и Мастер академске студије на Природно-математичком факултету-смер истраживање и развој.