

Esteroides sexuals i rendiment cognitiu en adolescents amb trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat

Influència dels biomarcadors d'estrès en el rendiment cognitiu d'adolescents amb TDAH

Marta Llorens Capdevila
Corporació Sanitària Parc Taulí

AGENDA

REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA



TDAH



BIAIX SEXUAL TDAH



GENS, ESTRÒGENS I TESTOSTERONA



ESTUDI: INFLUÈNCIA BIOMARCADORS D'ESTRÈS EN COGNICIÓ EN ADOLESCENTS TDAH



CONCLUSIONS



TDAH

Elevada Prevalença

8-12% en nens
4-6% d'adults
(Biederman et al 2005)



Nens i adolescents a Espanya
(Catalá-López 2012).

Trastorn del Neurodesenvolupament

Nivells d'atenció, impulsivitat i hiperactivitat inadequats a l'edat

Impacte cognitiu, acadèmic, conducta, emocional i social.



Dèficits cognitius

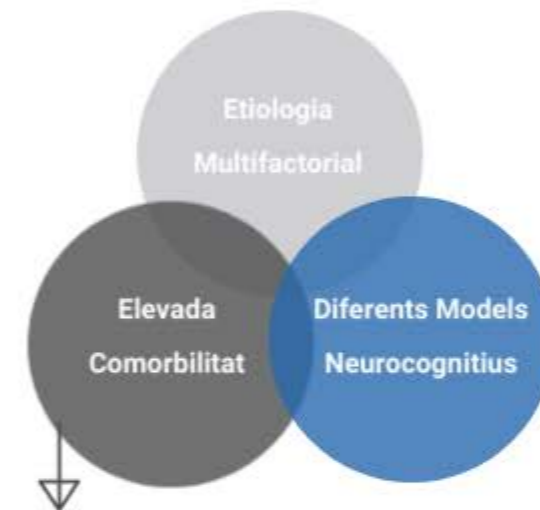
Atenció sostinguda,
Funcions executives,
Memòria de treball
Autoregulació



A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

Yiyang Luo¹, Dana Wellman¹, Jeffrey M. Halperin² and Xicobo Li^{1,3*}

¹Department of Electrical Engineering, New Jersey Institute of Technology, Newark, NJ, United States, ²Department of Psychology, Queens College of the City University of New York, Flushing, NY, United States, ³Department of Electrical and Computer Engineering, New Jersey Institute of Technology, Newark, NJ, United States



Elevada comorbilitat

Trastorn Conducta



Tr. Aprenentatge



Trastorn Ansietat



Trastorn Depressiu



(Reale et al 2017)

Biaix sexual



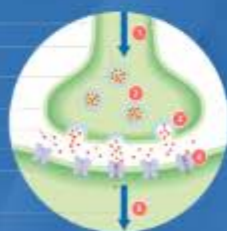
(Pinares-Garcia et al 2018)

NEUROBIOLOGIA TDAH



Genètica

Heredabilitat 0.8.
La més replicada DRD4*7



Neuroquímica

Desregulació catecolaminèrgica



Neuroanatomia

Menor volum e hipofunció del circuit frontoestriat



Factors ambientals

Baix pes al néixer, exposició prenatal a teratògens, ...

TDAH BIAIX SEXUAL



Més freqüent. Subtipus H-I 7:1
CSMIJ Catalunya 2016: 33% nens.



Prevalença



Menys freqüent. Més Subtipus inatent (3:1) 45-60%.
CSMIJ Catalunya 2016: 19.1%



Major tamany amígdala i hipotàlem
EEG: menys evidència de desenvolupament coherència sistemàtica i major activitat theta generalitzada

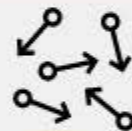
Estructura i funció



Hipocamp i caudat més grans.
EEG: Anormal augment de la coherència regions Frontal i Temporal i més activitat theta al Frontal.

Majors puntuacions en escales TDAH.
Són més freqüents tots els subtipus

Clínica



Retard diagnòstic i retard tractament. Dx adolescència major persistència símptomes adulta. Efecte menarquia.

No diferències en resposta a tractament.
Augment consum tòxics, risc malalties transmissió sexual, risc conducta suicida, autolesions no suïcides.

Subtipus

IA: socials, lentitud, ansietat, somàtics.
COMB: caràcter autoritari, parlen ràpid, interrompeixen, fantasegen, altament sociables però costa mantenir, hiperreactivitat emocional i elevada frustració.

Més conducta externalitzant: Agressivitat, TND, TC.
TEA (20-50% TDAH compleix criteris TEA) i Tr.aprenentatge.

Comorbilitat

Més conducta internalitzant: TAnsietat, TDM, TCA.
En estudis genètics: més TEA, malform.congènites.

Més errors de comissió CPT en nens (major impulsivitat)
Dèficits en tasques d'atenció sostinguda i inhibició resposta.

Cognició



(Hasson 2012, O'Brien 2010)

No detecta més errors omissió (inatenció) CPT.
Pitjor planificació.

TDAH BIAIX SEXUAL

Review

Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders

Paulo Pinares-Garcia ^{1,2}, Marielle Stratikopoulos ^{1,2}, Alice Zagato ^{1,3}, Hannah Loke ¹ and Joohyung Lee ^{1,2,*}

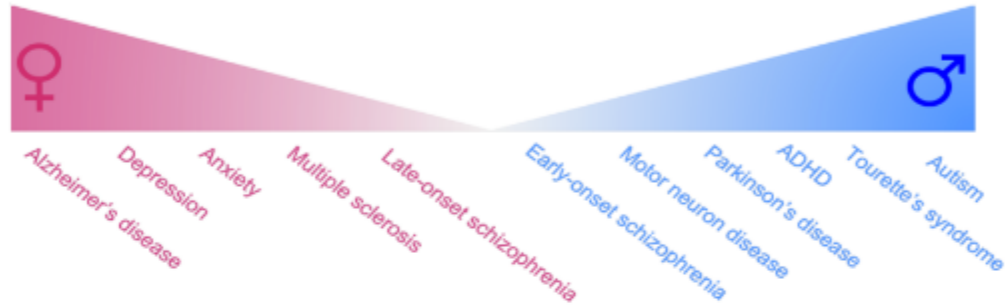
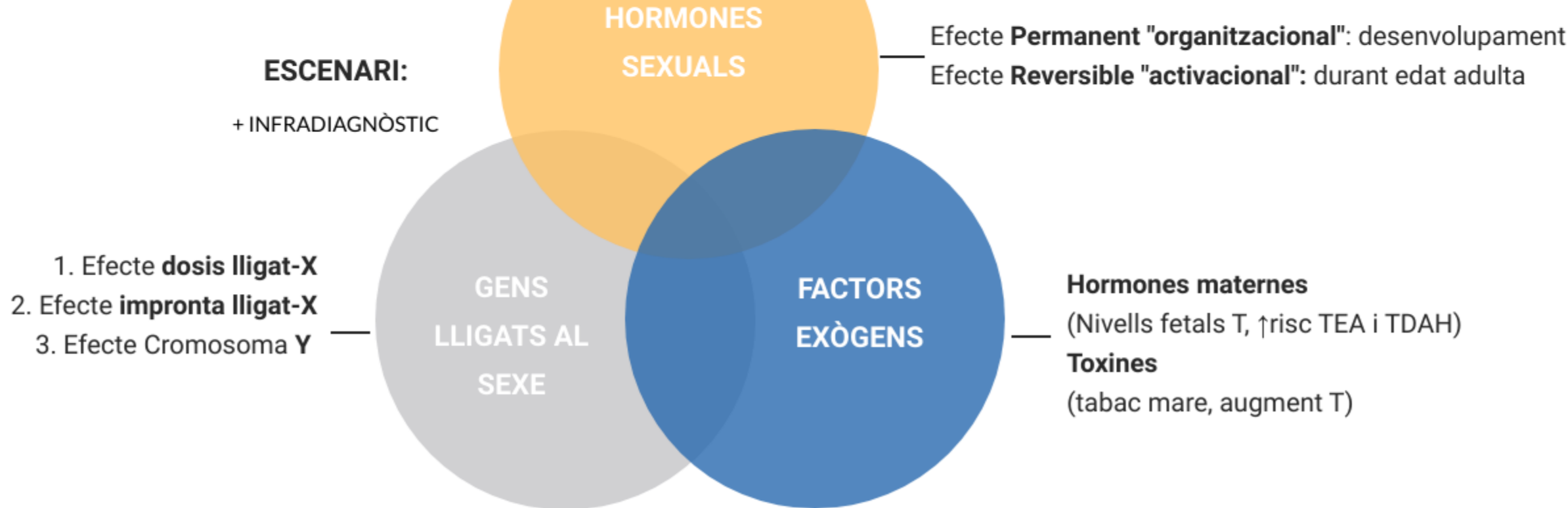


Figure 1. Sex differences in the prevalence of neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. Abbreviations: ADHD, Attention-deficit hyperactivity disorder.



A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Joanna Martin, Raymond K. Walters, Ditte Demontis, Manuel Mattheisen, S. Hong Lee, Elise Robinson, Isabell Brikell, Laura Ghirardi, Henrik Larsson, Paul Lichtenstein, Nicholas Eriksson, 23andMe Research Team, Psychiatric Genomics Consortium: ADHD Subgroup, IPSYCH-Broad ADHD Workgroup, Thomas Werge, Preben Bo Mortensen, Marianne Gieritz Pedersen, Ole Mors, Merete Nordentoft, David M. Hougaard, Jonas Bybjerg-Grauholm, Naomi R. Wray, Barbara Franke, Stephen V. Faraone, Michael C. O'Donovan, Anita Thapar, Anders D. Berglum, and Benjamin M. Neale



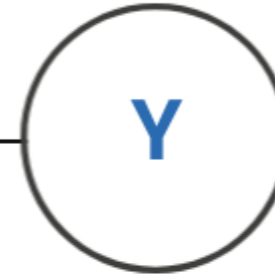
L'expressió gènica del cromosoma sexual és dimòrfica sexualment al cervell: segons cèl·lula específica, regió específica i el tipus.
Les anomalies dels cromosomes sexuals sovint sovint afecten l'atenció, memòria de treball, habilitats verbals i funcions executives.



- X-inactivació (15-20% gens s'escapen i són sobreexpressats en dones).
- S.Turner 45X0, major vulnerabilitat TDAH, TEA o esquizofrènia.
- 47XXX o 47XXY DI sobredosificació també perjudicial.



- Pares només transmeten X a les filles (f.protector biaix gènere).
- Involucrat en memòria, possiblement relació amb les diferències sexuals observades en trastorns neurodegeneratius.



- Diferenciació sexual del cervell.
- Dosis de CrY: augmenta risc de trastorn neurològics en homes.
- Gen SRY (Sex-determination Region CromY) per efecte directa i perquè s'expressa en zones properes a la patofisiologia de TDAH i TEA.

No es troba major càrrega genètica en dones però es detecta que els germans de nenes TDAH tenen més risc de desenvolupar-ne que els germans de nens amb TDAH.

BIAIX TDAH ESTRÒGENS

Review
Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders

Paulo Pineros-Garcia ^{1,2}, Marielle Stratikopoulos ^{1,2}, Alice Zagato ^{1,2}, Hannah Luke ¹ and Joohyung Lee ^{1,2,*}

Efecte neuroprotector en les dones.

↓ incidència de trastorns neurològics en les dones al llarg del desenvolupament i l'edat adulta.



intraúter



infància



adolescència



embaràs



postpart



postmenopausa

↑ E
 ↓
 ↑ Risc Esquizofrènia

(pubertat i menstruació)

↑ E
 ↓
 Millora Esclerosi Múltiple

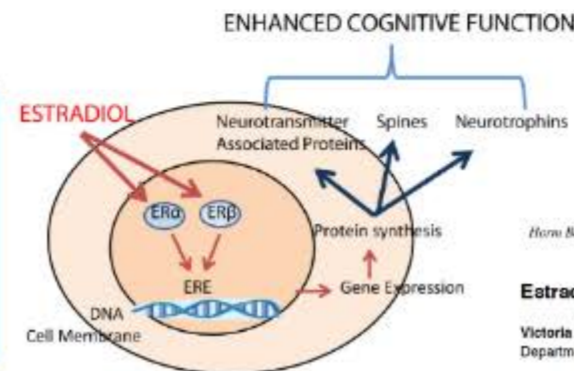
Empitjorament Ansietat

↑ Risc Esquizofrènia
 ↑ Risc Parkinson i Alzheimer

HHS Public Access 2018
 Author manuscript
 Published in final edited form as:
 Reproductive Steroids and ADHD Symptoms Across the Menstrual Cycle
 Nathan Roberts, Ph.D.,
 University of Kentucky
 Terry Chenkin-Meal, Ph.D., and
 University of North Carolina at Chapel Hill
 Marissa M. Marsh, Ph.D.
 University of Kentucky

↑ Síntomes TDAH: ↓ E
 ↓ E + ↑ P4 + ↑ T → ↑ TDAH
 Sobretot més impulsives.

COGNICIÓ:
 Millora consolidació de la memòria i l' modulen la memòria de treball (Hampson,2013)
 Receptors estrògens:
REβ: Hipocamp i cortex cerebral. Paper en la memòria i processament cognitiu.
REα: Hipotàlem i amígdala. Paper en la neuroprotecció mediada per estrògens.



Neuro Behav. 2014 September ; 66(4): 602-618. doi:10.1016/j.yhbeh.2014.08.011.

Estradiol and cognitive function: Past, present and future

Victoria N. Luine
 Department of Psychology, Hunter College of CUNY, New York, NY, USA

BIAIX TDAH TESTOSTERONA



Testosterona prenatal: **masculinització del cervell** masculí.

↑**testosterona prenatal** susceptibilitat a **trastorns neurodesenvolupament (TDAH, TEA, TOC, Tourette)**

Baron-Cohen (2002) teoria "cerebral masculina extrema" TEA

↑T → ↓Índex T fetal 2D:4D → ↑TDAH (major latència de resposta en tasca Stop Signal Reaction Time).



Testosterona en saliva no correlaciona amb TEA: Important moment d'exposició.

Correlació positiva T en saliva i **conducta disruptiva i agressivitat**.



Adolescència → Upregula expressió gens associats TDAH i regions riques en Dopamina.

La Testosterona deteriora la **cognició social**.

Administrar T → Hiperactivitat, alteracions cognitives i resposta anormal a estrés.

Paper neuroprotector en homes (ratolins castrats: pèrdua de cèl·lules neuronals).

- Heterogeneïtat del TDAH
- Existeix relació entre Cortisol i TDAH (menor cortisol basal i resposta aplanada del cortisol a estrès)
- Prolactina no estudiada en TDAH
- Alteracions de l'eix HPA i Prolactina tenen efectes en la cognició.
- Existeixen constructes cognitius rellevants en TDAH (incloent impulsivitat i atenció) que varien considerablement entre nois i noies amb TDAH.
- Les hormones sexuals poden jugar un paper en la cognició en adolescents amb TDAH.

Les alteracions de l'eix HPA i els nivells de prolactina tenen un impacte negatiu en el rendiment cognitiu dels adolescents amb TDAH.

PROLACTINA
CORTISOL
H. SEXUALS

TDAH

COGNICIÓ

80

Adolescents amb
TDAH 14 - 17 anys



Criteris exclusió:

Discapacitat intel·lectual, tractament antipsicòtic, malalties neurològiques, patologia endocrinològica, tractament amb glucocorticoides i/o anticonceptius



Entrevista Semiestructurada
Tanner



CBCL
ADHD-RS



YRS

TDAH



CTQ (Childhood Trauma Questionnaire)
SLES (Stressful Life Event Schedule)
CAMIR-R (evaluació vincle)
PBI (Parental Bonding Questionnaire)

Factors moderadors

TDAH

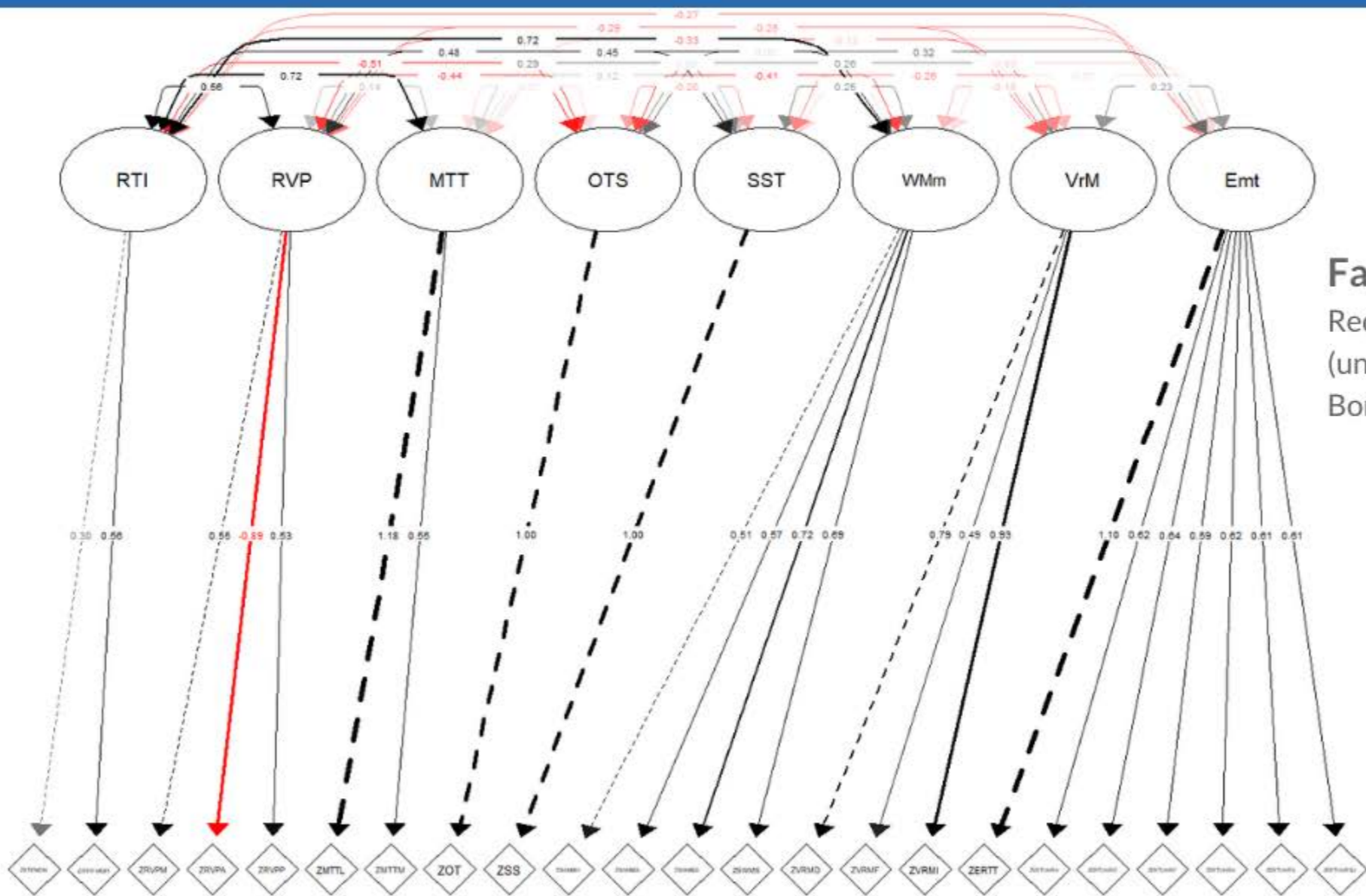
Estimació Capacitat Intel·lectual
(Vocabulari i Cubs del WISC)



Computerized Cognitive
Assessment Cambridge Cognition



TEST	DOMINI
Rapid Visual Information Processing (RVP)	Atenció sostinguda
Spatial Working Memory (SWM)	Errors estratègia i memòria de treball
Stop Signal Task (SST)	Inhibició de resposta (control d'impulsos)
Verbal Recognition Memory (VRM)	Memòria verbal i nous aprenentatges
Emotion Recognition Task (ERT)	Habilitat per identificar 6 emocions bàsiques
Reaction Time (RT)	Velocitat de resposta mental i motora, precisió de resposta i impulsivitat
One Touch Stockings (OTS)	Planificació espacial i memòria de treball
Multitasking Test (MTT)	Gestió d'informació conflictiva i ignorar informació irrellevant de la tasca



Factor d'anàlisi confirmatori (CFA)

Reduim el número de variables a 8 factors latents (un factor per cada tasca cognitiva).

Bon encaixament (CFI és > 0,90 i el RMSEA < 0,050).

Paràmetres estadístics: $\chi^2 = 237,7$ (graus de llibertat = 204, $p = 0,053$), Índex d'ajustament comparatiu (CFI) de 0,949, Error quadrat mitjà Aproximació = 0,046 (90% interval de confiança: 0,000 a 0,070, $p = 0,580$).



Prolactina, Cortisol,
Testosterona, Estradiol i
Progesterona en Plasma



Cortisol
en cabell



Cortisol
en saliva



T0: Pre-analítica
T1: Al despertar (Dia 1)
T2: 30' post despertar (Dia 1)
T3: 60' post despertar (Dia 1)
T4: 22 h (Dia 1)
T5: Al despertar (Dia 2)
T6: 30' post despertar (Dia 2)
T7: 60' post despertar (Dia 2)
T8: 22 h (Dia 2)

1. Anàlisi univariant

SPSS de la versió 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Fem transformació logarítmica dels nivells de prolactina (ln).

Hem utilitzat proves de Chi-quadrat i T-tests per comparar dades categòriques i contínues entre sexes. Es considera significativa un valor $p < 0,05$ (de dues cues).

2. Anàlisi multivariant (per explorar l'associació entre prolactina i tasques cognitives o gravetat del TDAH)

2.1: Regressió lineal múltiple en tots els pacients (n=77)

V.depenents: cada puntuació cognitiva o puntuació ADHD-RS, en tots els participants (n = 77). V.independent: prolactina.

Covariables: edat, sexe, estadi de Tanner, QI estimat, cortisol i ADHD-RS-total.

2.2: Regressió lineal múltiple en nois (n=55) Ajustant per testosterona.

2.3. Anàlisi exploratori amb correlacions parcials estratificades per sexe

Per avaluar la relació entre la prolactina i els esteroides sexuals (testosterona en nois; estradiol i progesterona en noies), ajustant per edat, estadi de Tanner, ADHD-RS-total i el QI estimat.

Table 1. Descriptive statistics for ADHD patients. Sex differences in sociodemographic, clinical variables and hormones.

	Girls (n=22)	Boys (n=55)	p-value
Sociodemographics			
Age (years)	15.9 ± 1.19	15.7 ± 0.94	0.409
Schooling			
Ordinary education	12 (44.4%)	39 (69.6%)	0.295
Repeat grade	5 (8.9%)	3 (11.1%)	
Especialised resource	2 (7.4%)	3 (5.4%)	
Professional training	6 (22.2%)	7 (12.5%)	
Do not study nor work	2 (7.4%)	1 (1.8%)	
Toxic substances			
Tobacco	2 (7.4%)	5 (8.9%)	1.000
Alcohol	4 (14.8%)	7 (12.5%)	0.743
THC	2 (7.4%)	2 (3.6%)	0.593
Clinical variables			
Age of ADHD diagnosis	11.14 ± 2.87	9.03 ± 2.98	0.003**
Estimated IQ	97.5 ± 13.373	100.58 ± 9.805	0.293
Comorbidity			
Specific learning disorder	6 (22.2%)	10 (17.9%)	0.768
Anxiety or affective disorder	2 (7.4%)	2 (3.6%)	0.593
Conduct Disorder	2 (7.4%)	3 (5.4%)	0.658
Tics	0 (0%)	4 (7.1%)	0.299
ADHD-RS_Total score	20.30 ± 14.557	23.08 ± 12.356	0.375
ADHD_Hiperactivity score	7.89 ± 7.881	7.87 ± 5.591	0.988
ADHD_Inattention score	12.41 ± 8.035	15.21 ± 7.752	0.136
Pharmacological treatment			
ADHD_stimulant	24 (88.9%)	46 (82.1%)	0.532
ADHD_non stimulant	0 (0%)	3 (5.4%)	0.547
Other treatments no ADHD	2 (7.4%)	5 (8.9%)	1.000
Tanner stage			
Stage 3	3 (11.1%)	6 (10.7%)	0.998
Stage 4	11 (40.7%)	23 (41.1%)	
Stage 5	13 (48.1%)	27 (48.2%)	
Hormones			
Cortisol	11.96 ± 4.002	14.48 ± 4.508	0.012*
Prolactin	22.4 (8.06 to 76.40)	12.5 (4.82 to 41.20)	0.000**
Estradiol	135.64 ± 123.283		
Progesterone	2.14 ± 3.559		
Testosterone		5.66 ± 1.795	

Abbreviations: ADHD= Attention Deficit Hyperactivity Disorder ; IQ= Intelligence Quotient; ADHD-RS= Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale.

*n<0.05: **n<0.01

ANÀLISI UNIVARIANT: N= 77 adolescents (22 noies)



Major concentració Prolactina

Diagnòstic més precoç del TDAH
Major concentració Cortisol



No trobem diferències d'edat, nivell educatiu, consum de substàncies, coeficient intel·lectual estimat, comorbiditats, gravetat del TDAH, tractament farmacològic o estadi Tanner.

No s'observen diferències de sexe en les tasques cognitives (CANTAB)



ANÀLISI MULTIVARIANT: N= 55 nois

Associació **Prolactina** i 2 tasques cognitives:

Reaction Time (RTI)

Multitasking Test (MTT)



Perden la significació quan ajustem per covariables.

Els nivells de **Prolactina** s'associa a menor severitat de la clínica **TDAH** en els dos models.



Table 2. Results of the multiple linear regression analyses exploring the relationship between prolactin concentrations, cognitive tasks and the severity of the disorder in 55 boys with ADHD.

	Unadjusted		Adjusted [†]	
	β (Prolactin)	p	β (Prolactin)	p
CANTAB Tasks				
RTI	-0.314	0.026	-0.162	0.261
RVP	0.090	0.533	0.152	0.278
MTT	-0.337	0.017	-0.228	0.143
OTS	0.017	0.906	-0.159	0.247
SST	0.041	0.777	0.085	0.604
SWM	-0.167	0.247	-0.030	0.848
VRM	0.032	0.823	0.074	0.633
ERT	0.131	0.364	0.219	0.159
ADHD-RS score				
ADHD-RS_Hyperactivity score	-0.296	0.037	-0.320	0.044
ADHD-RS_Inattention score	-0.135	0.351	-0.098	0.547
ADHD-RS_Total score	-0.219	0.127	-0.207	0.199

Abbreviations: ADHD= Attention Deficit Hyperactivity Disorder ; β = Standardized beta regression coefficient; RTI= Reaction Time, RVP=Rapid Visual Information Processing, MTT= Multitasking Test, OTS= One Touch Stockings of Cambridge, SST= Stop Signal Task, SWM= Spatial Working Memory, VRM= Verbal Recognition Memory, ERT=Emotion Recognition Task. ADHD-RS= Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale.

CORRELACIONS PARCIALES ESTRATIFICADES PER GÈNERE N= 77 adolescents

Table 3. Partial correlations between hormones, cognitive tasks and severity of the disorder. Sex-stratified analysis.

	Boys (N= 55)			Girls (N= 22)			
	Prolactin (ln)	Cortisol	Testosterone	Prolactin (ln)	Cortisol	Estradiol	Progesterone
Prolactin (ln)	1.000	0.324*	0.167	1.000	0.183	0.238	0.401
Cortisol	0.324*	1.000	0.305*	0.183	1.000	0.120	-0.044
Testosterone	0.167	0.305*	1.000				
Estradiol				0.238	0.120	1.000	0.180
Progesterone				0.401	-0.044	0.180	1.000
RTI	-0.244	-0.270	-0.076	0.162	0.008	0.187	-0.090
RVP	0.168	0.047	-0.050	0.135	0.110	0.533*	-0.100
MTT	-0.266	-0.166	-0.097	0.141	-0.107	-0.092	0.073
OTS	-0.124	0.129	0.049	0.206	-0.508	-0.468	0.257
SST	0.034	-0.148	0.054	-0.135	-0.027	0.607*	-0.157
SWM	-0.108	-0.252	-0.070	0.189	0.072	0.295	-0.231
VRM	0.118	0.133	0.114	0.279	-0.320	-0.151	0.337
ERT	0.096	-0.227	-0.342*	-0.366	-0.246	-0.481	-0.425
ADHDRS-hyperactivity	-0.295*	-0.058	0.093	0.075	-0.043	0.045	0.254
ADHDRS-inattention	-0.088	-0.018	0.086	0.141	0.189	0.080	0.255
ADHDRS-total	-0.190	-0.038	0.096	0.123	0.089	0.071	0.285

Abbreviations: RTI= Reaction Time, RVP=Rapid Visual Information Processing, MTT= Multitasking Test, OTS= One Touch Stockings of Cambridge, SST= Stop Signal Task, SWM= Spatial Working Memory, VRM= Verbal Recognition Memory, ERT=Emotion Recognition Task. ADHD-RS= Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale.

r coefficients are shown. All analyses were adjusted for age, Tanner stage, ADHD-RS total score and estimated IQ.

*p<0.05



↑ Prolactina -
↓ Hiperactivitat



↑ Testosterona -
Pitjor reconeixement emocional (ERT)



↑ Estradiol -

Millor velocitat de processament visual (RVP)



Pitjor Capacitat inhibidora (SST)





Existeix una associació entre prolactina i hormones sexuals en les característiques clíniques del TDAH.

S'objectiva diferent rendiment en tasques cognitives en funció de les hormones sexuals (independents de l'edat, estat puberal i la capacitat intel·lectual).

La **prolactina** no s'ha associat a pitjor rendiment **cognitiu**. Pocs estudis de prolactina i TDAH, paper menys important de la prolactina en TDAH o estem seleccionant pacients més lleus (excloem antipsicòtic) i majoria en tractament amb metilfenidat que disminueix els nivells de prolactina.

En quan a la relació inversa entre **prolactina** i **severitat de la hiperactivitat**. Prolactina més baixa s'associa a major hiperactivitat. Podria ser un grup amb major dosis de tractament amb metilfenidat (que disminueix prolactina), poden tractar-se d'un perfil menys responentor (indicador de resposta terapèutica).



Els **nivells de Testosterona** en nois s'associen negativament al rendiment en la tasca de reconeixement emocional. Estudis previs relacionen nivells alts de testosterona amb pitjor processament emocional i major agressivitat (Osorio 2018, Derntl 2009, Wirth 2007 i Archer 2006).

Els **nivell d'estradiol** en noies s'associen positivament amb les tasques Rapid Visual Information Processing (RVP) i Stop Signal Task (SST). Múltiples estudis revisen l'efecte procognitiu dels estrògens (Hamson 2016, Hamson 2013, Lusk 2015, Luine 2014), com millor processament visual a major concentració d'estrògens. Sembla que l'efecte procognitiu dels estrògens no es dona en tots els dominis, sinó que pot ser específic d'algunes tasques (Dubal 2002). Algun estudi recull pitjor capacitat inhibidora en noies a major concentració d'estrògens, relacionat amb la fase folicular del cicle menstrual, pel que seria estat depenent (no estructural) (Colzato 2010).

Limitacions de l'estudi: Mostra petita (especialment en noies), no disposem de controls sans, utilitzem cortisol en plasma i l'anàlisi de les hormones sexuals és un anàlisi exploratori.



Les hormones sexuals tenen un impacte organitzacional (neurodesenvolupament) i activacional (llarg de la vida) que generen diferències sexuals en estructura i funció cerebral, fenotip conductual, cognitiu i emocional.

Diferències sexuals en prevalença, severitat, progressió i tractament del TDAH i altres trastorns neuropsiquiàtrics.

Existeix una associació entre prolactina i hormones sexuals en les característiques clíniques del TDAH.

Calen estudis centrats en les diferències sexuals en la patofisiologia dels trastorns per a poder fer un millor abordatge.

GRÀCIES

Per la seva atenció

Maria Barba

Jordi Torralbas

Maria Betriu

Lara Urraca

Susana Pujol

Lidia Torrent

Roser Nadal

Antonio Armario

Montserrat Pamias

Javier Labad

Diego J. Palao Vidal



mllorens@tauli.cat