A felnőttkori ADHD neurobiológiai alapjainak vizsgálata: motoros válasz előkészítés és válaszgátlás funkcionális biomarkereinek azonosítása és életkorral történő változásainak feltérképezése nagy denzitású EEG-rendszerrel

Doktori értekezés

Kakuszi Brigitta

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Czobor Pál, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. habil. Purebl György, PhD, Igazgató
Dr. Gerevich Zoltán, PhD, Group Leader

Komplex vizsga szakmai bizottság:
Elnök: Dr. Túry Ferenc, PhD, egyetemi tanár
Tagok: Dr. Géczy Anna, PhD, egyetemi docens
Dr. Kovács Tibor, PhD, egyetemi docens

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS 8

1.1. ADHD: a betegség-koncepció megjelenése és alakulása a modern diagnosztikai rendszerekben 10

1.1.1. A betegség-koncepció kialakulása 10

1.1.2. ADHD és felnőttkori ADHD diagnózisa az újabb diagnosztikai rendszerekben 12

1.1.2.1. DSM-IV-TR rendszer 12

1.1.2.2. DSM-5 rendszer 15

1.1.2.3. DSM-IV-TR és a DSM-5 rendszer összevetése 16

1.2. A betegség-koncepció alternatív megközelítése: dimenzionális szemlélet 17

1.3. Az ADHD hatásai: mindennapi funkcionalitás és komorbiditás 19

1.3.1. ADHD tüneteinek befolyása a mindennapi életre 19

1.3.2. ADHD és társbetegségek 21

1.4. Felnőttkori ADHD: neuropszichológiai eltérések 24

1.4.1. Kognitív funkciók zavara 24

1.4.2. Hideg és forró végrehajtó funkciók 26

1.5. Végrehajtó funkciók és kognitív kontroll ADHD-ban 28

1.5.1. Kognitív kontroll és viselkedési válaszgátlás 28

1.6. Neuropszichológiai funkciók eltéréseinek vizsgálata ADHD-ban 30

1.7. Az ADHD-ban érintett neuropszichológiai funkciók neurobiológiai alapjai 33

1.8. Neurobiológiai változások az életkor függvényében ADHD-ban 37

1.9. Kognitív kontroll károsodások neurobiológiai alapjainak tanulmányozása ADHD-ban elektrofiziológiai megközelítéssel: a modern EEG által nyújtott lehetőségek 39

1.10. Az első vizsgálat irodalmi háttere 42

1.11. A második vizsgálat irodalmi háttere 44

2. CÉLKITŰZÉS 48

2.1. Az első vizsgálat célkitűzése 48

2.2. A második vizsgálat célkitűzése 49

3. MÓDSZEREK 50
3.1. Az első vizsgálat módszerei 50
3.1.1. A vizsgálat résztvevői 50
3.1.2. Pszichopathológiai mérőskálák és neuropszichológiai tesztek 51
3.1.3. EEG felvétel és vizsgálati paradigma 53
3.1.4. EEG adatok előfeldolgozása 53
3.1.5. Statisztikai elemzés 54
3.1.5.1. Az első vizsgálat viselkedéses mutatói 54
3.1.5.2. Motoros válasz előtti EEG aktivitás: agyi régiók (ROI), analízis-változók 55
3.1.5.3. Statisztikai modellek 58
3.2. A második vizsgálat módszerei 59
3.2.1. A vizsgálat résztvevői 59
3.2.2. Az EEG vizsgálatban használt ingerek és vizsgálati paradigma 60
3.2.2.1. Ingerek 60
3.2.2.2. Vizsgálati paradigma 61
3.2.3. EEG felvétel és előfeldolgozás 62
3.2.4. Statisztikai elemzés 63
3.2.4.1. Viselkedéses mutatók 63
3.2.4.2. NoGo P3 kiváltott válasz 64
4. EREDMÉNYEK 65
4.1. Az első vizsgálat eredményei 65
4.1.1. Demográfia, leíró statisztikák 65
4.1.2. Viselkedéses mutatók 67
4.1.3. Motoros választ megelőző agyi aktivitás 68
4.1.4. RPNS: összefüggés a Stroop hibázási aránnyal, a reakcióidő variabilitással és a tünet súlyossággal 71
4.1.5. Kiegészítő elemzések 74
4.2. Második vizsgálat eredményei 74
4.2.1. Demográfia, leíró jellemzők 74
4.2.2. Viselkedéses adatok az életkor függvényében 76
4.2.3. NoGo P3 amplitudó: csoportkülönbségek, fejlődési útvonalak 78

5. MEGBESZÉLÉS 82
5.1. Első vizsgálat megbeszélése 82
5.1.1. Viselkedési választ megelőző agyi aktivitás ADHD-ban, proaktív kontroll 83
5.1.2. Viselkedési választ megelőző agyi aktivitás (RPNS) összefüggése az ADHD tünet súlyossággal, a Stroop hibázási aránnyal és a reakcióidő variabilitással. 85
5.1.3. Az eredmények értelmezése a C-E Modell összefüggéseiben 86
5.1.4. Az első vizsgálat korlátai 86
5.2. Második vizsgálat megbeszélése 87
5.2.1. P3 neurodevelopmentális „ útvonala” 87
5.2.2. NoGo P3: életkori változások emocionális ingerhelyzetben 90
5.2.3. NoGo P3 eltérései a C-E modell kontextusában 90
5.2.4. A második vizsgálat korlátai 91
5.3. Az első és a második vizsgálat megbeszélése 93
6. KÖVETKEZTETÉSEK 96
6.1. Első vizsgálat következtetései 96
6.2. Második vizsgálat következtetései 97
6.3. Az első és második vizsgálat következtetései 99
7. ÖSSZEFOGLALÁS 100
8. SUMMARY 101
9. IRODALOMJEGYZÉK 102
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE 143
10.1. A disszertációhoz tartozó közlemények 143
10.2. A disszertációtól független közlemények 143
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 146

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACC: anterior cinguláris kéreg (Anterior Cingular Cortex)

ANOVA: variancia-analízis (Analysis of Variance)

rANOVA: ismétléses variancia-analízis (Repeated-Measure Analysis of Variance)

ADHD: Figyelemhiányos Hiperaktivitás Zavar (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

ASRS: Felnőtt ADHD Önértékelő Skála (Adult ADHD Self-Report Scale)

AUC: görbe alatti terület (Area Under the Curve)

BNO: Betegségek Nemzetközi Osztályozása

BRI: viselkedéses válaszgátlás (Behavioral Response Inhibition)

CAARS: Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála (Conners Adult ADHD Rating Scale)

C-E: Kognitív Energetikai Modell (Cognitive Energetic Model)

CNV: feltételes várakozási hullám (Contingent Negative Variation)

CPT: Folyamatos Teljesítmény Teszt (Continuous Performance Test)

CLARA: Classical LORETA Analysis Recursively Applied

CV: variációs együttható (Coefficient of Variation)

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

DMC: kettős kontroll mechanizmus (Dual Mechanisms of Control)

EEG: elektroencefalográfia (Electroencephalography)

EP: kiváltott válasz (Evoked Potential)

ERN: hibázási-negativitás (Error-Related Negativity)

ERP: eseményfüggő potenciál (Event Related Potential)

fMRI: funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat

GENMOD: Általánosított Lineáris Modell (Generalized Linear Model)

GLM: Általános Lineáris Modell (General Linear Model)

HLM: Hiearchikus Lineáris Modell

IAPS: International Affective Picture System

ISI: ingerek közötti időtartam (InterStimulus Interval)

LORETA: Low Resolution Electromagnetic Tomography

ms: ezredmásodperc

NICE: National Institute of Clinical Excellence

NPS: negatív feszültségeltolódás (Negative Potential Shift)

Pe: hibázási-pozitivitás (Error-Positivity)

PES: hibázást követő reakcióidő lassulás (Post-Error Slowing)

PFC: prefrontális kéreg (Prefrontal Cortex)

ROI: érdeklődésnek kitett terület (region of interest)

RPNS: választ megelőző negatív feszültségeltolódás (Response-Preceding Negative Potential Shift)

RLA: válasz-kapcsolt átlagolás (Response-Locked Averaging)

RT: reakcióidő (Reaction Time)

pre-SMA: pre-szupplementer motoros terület (Pre-Supplementery Motor Area)

SCL-90-R: Derogatis-féle tünetlista (Symptom Checklist-90-R)

SD: standard deviáció (Standard Deviation)

SE: standard hiba (Standard Error)

QR : kvantilis regresszió (Quantile Regression)

TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE

Táblázatok

1. Az ADHD kritériumai a DSM-IV-TR alapján.
2. Az első vizsgálatban szereplő ADHD és kontroll csoport demográfiai és klinikai jellemzői.
3. Az RPNS amplitudó csoportátlagai (becsült átlag és SE).
4. RPNS amplitudó összefüggése a kovariánsokkal az ADHD-s csoportban.
5. A második vizsgálatban szereplő ADHD és kontroll csoport demográfiai és klinikai jellemzői.
6. Komissziós hiba arány és reakcióidő életkor és emocionális kategória szerint csoportosítva.

Ábrák

1. ADHD diagnózis felállítása felnőtteknél.
2. Az ERN (A panell) és a Pe (B panell) hibázási potenciál komponensek agyi forrás lokalizációja egészséges kontroll személyek és felnőtt ADHD-s betegek esetén.
3. Az elemzésekben használt agyi régiók és elektróda pozíciók vázlatos bemutatása.
4. A vizsgálatban használt „érzelmi Go/NoGo feladat” bemutatása.
5. A motoros választ megelőző negatív potenciál változások (RPNS) csoportátlagai az ADHD és kontroll csoportban a frontális és centrális agyi régiókban.
6. A motoros választ megelőző negatív potenciálváltozások (RPNS) topográfiai eloszlása az ADHD és kontroll csoportban és az eloszlások csoport különbsége.
7. Kiváltott válaszok csoportátlag becslései a hiperaktivitás súlyosságának függvényében ADHD-s betegeknél.
8. A második vizsgálatban mért viselkedéses adatok az életkor függvényében az ADHD és a kontroll csoportban.
9. P3 amplitudó csoportkülönbségei „NoGo” helyzetben, negatív, semleges és pozitív emocionális valencia kategória szerinti bontásban.
10. A NoGo P3 amplitudójának alakulása az életkor függvényében az ADHD-s és az egészséges kontroll csoportban az összes emocionális stimulus esetén (negatív, pozitív, semleges képek).

1. BEVEZETÉS

A Figyelemhiányos Hiperaktív zavar (ADHD) gyermekkorban kialakuló pszichiátriai zavar (Dopheide és Pliszka, 2009; Polanczyk és Rohde, 2007), amely számos nemzetközi felmérés alapján jelentős arányban folytatódik felnőttkorban (Biederman *és mtsai.* 2006; Lara *és mtsai.* 2009) (Mannuzza *és mtsai.* 2003), becsült prevalenciája 1,5-5% között van. Munkacsoportunk magyar populációra vonatkozó adatai a fenti irodalmi adatokkal megegyező eredményeket mutattak (Bitter *és mtsai.* 2010). A betegséget három alaptünet jellemzi: figyelemzavar, hiperaktivitás és impulzivitás, melyeket az irodalomban magtüneteknek neveznek. Egyes elméletek szerint a betegségre jellemző magtünetek, különösképpen az impulzivitás és a hiperaktivitás tünetek mögött neurokognitív károsodás, valamint a végrehajtó folyamatok - elsősorban a kognitív kontroll - deficitje áll (Halperin és Schulz, 2006).

Kutatásunkban azoknak a kognitív kontroll, viselkedésmonitorozási valamint a gátlási folyamatoknak a neurobiológiai alapjait vizsgáltuk felnőtt ADHD-s betegekben, melyek fontos szerepet játszhatnak a betegséget jellemző klinikai tünetek, pszichopatológiai megnyilvánulások, valamint neurokognitív károsodás kialakulásában. A neurobiológiai változások és az azokat kísérő neuropszichológiai és pszichopatológiai deficitek egy ok-okozati láncon keresztül potenciálisan egy olyan esemény-kaszkádhoz vezethetnek, amely a mindennapi életben való funkcióképességet nagymértékben csökkenti, és a betegek jelentős hányadánál egész életre szóló funkciókárosodáshoz vezetnek. A fenti folyamatok neurobiológiai alapjainak pontos feltérképezése alapvető fontossággal bír az ADHD betegség biomarkereinek azonosítása szempontjából. Annak ellenére, hogy az ADHD-ban szenvedő betegeknél már jóideje leírták a prefrontális kéregben és a prefrontális kéreg kapcsolatrendszerében megfigyelhető eltéréseket, a betegség neurobiológiai hátterének megismerése, és a felnőttkorra is fennmaradó betegségforma kialakulásához vezető folyamat pontos körvonalazása továbbra is várat magára.

A jelen disszertációban ismertetett kutatásban az ADHD-ban érintett kognitív kontroll folyamatok neurobiológiai alapjainak tanulmányozásához két elektrofiziológiai vizsgálatot

végeztünk nagy denzitású 128 csatornás EEG rendszer alkalmazásával. A sűrű érzékelős, 128 elektródás regisztráló rendszer az agyi folyamatok nagy időbeli és jó térbeli pontossággal történő vizsgálatát teszi lehetővé. Munkánkban az ADHD-ban leírt kognitív kontroll deficit neurobiológiai alapjait a Braver által javasolt kettős kontroll mechanizmust alapul véve vizsgáltuk. Nevezetesen, kutatásunkban a motoros válasz előkészítését (response preparation), valamint a sikeres válaszgátlást (response execution) kísérő neurofiziológiai folyamatot tanulmányoztuk.

Az első vizsgálatban, az ADHD neurobiológiai alapjaira fókuszáló szakirodalomban új megközelítésként a proaktív kontroll folyamat vizsgálata során a helyes válaszokat megelőző (response preceeding) elektrofiziológiai aktivitást tanulmányoztuk. Az elektrofiziológia hatékony eszközt kínál arra, hogy a motoros válasz előkészítési folyamatokba betekintést nyerjünk, mivel a válasz előkészítés specifikus EEG változásokkal kapcsolható össze. Ezek közül is a legfontosabbnak tekinthetők azok a negatív feszültség „eltolódások" (shifts), amelyek túlnyomórészt az agy frontális régióiban figyelhetők meg. Vizsgálatunkban ezeket a választ megelőző negatív feszültségeltolódásokat (response-preceding negative potential shifts, RPNS) elemeztük 128 csatornás BioSemi ActiveTwo biopotenciál-érzékelő és erősítő rendszer felhasználásával. Kutatásunkban arra is választ szerettünk volna kapni, hogy az ADHD-ban megfigyelhető RPNS-változások milyen összefüggésben vannak a pszichopatológiai tünetekkel a végrehajtó funkciókkal illetve az egyénen belüli válaszidő pillanatnyi ingadozásával (ISV).

Második vizsgálatunk célja a felnőttkori ADHD-ban végbemenő agyi fejlődési folyamatok tanulmányozása volt eseménykapcsolt potenciálok segítségével. Annak ellenére, hogy az ADHD egy olyan neurodevelopmentális betegség, amely az egész élettartamon keresztül átível, a kognitív funkciók változásaival összefüggő neurobiológiai korrelátumok vizsgálata főként gyerek és serdülőkorban történt; a felnőttkori változások pontos körvonalazására az irodalomban még nagyrészt nem került sor. Második vizsgálatunkban ennek a hiánynak a pótlására törekedtünk. Az agyi fejlődés folyamatának az életkorral való változását egy fontos elektrofiziológiai mutató, a P3 kiváltott válasz komponensen keresztül vizsgáltuk,

mivel számos irodalmi adat alapján a P3 érzékeny - mutatója a viselkedési válaszgátlásnak és az időskori kognitív folyamatoknak. A korábbi NoGo P3 ERP vizsgálatok kizárólag olyan viselkedési válaszgátlási feladatokat használtak, amelyek figyelmen kívül hagyták az érzelmi kontextust, és nem vizsgálták, hogy a viselkedési válaszgátlással összefüggő elektrofiziológiai folyamatokat hogyan befolyásolja az ingerek érzelmi valenciája. Mivel egészséges személyeken végzett számos kutatás igazolta, hogy az érzelmi ingerek feldolgozása változik az életkorral, ezért az irodalomban meglevő tudásrés betöltésére a második vizsgálatunkban egy emocionális válaszgátlási paradigmát használtunk.

A dolgozatban először áttekintjük azokat a tématerületeket, amelyek a kutatás szempontjából kiemelt fontossággal bírnak. Nevezetesen, a disszertáció bevezető részeiben ismertetjük a felnőttkori ADHD klinikai jellemzőit és a betegséggel összefüggésben leírt neuropszichológiai eltéréseket. A továbbiakban irodalmi adatokra támaszkodva tárgyaljuk az eltérésekkel összefüggésben álló neurobiológiai folyamatokat, amelyek a disszertációban bemutatott két kutatás empirikus előzményeit és alapját képezték. A disszertáció második felében a két empirikus vizsgálatot a témában megjelent közleményeinkre támaszkodva részletesen is bemutatjuk.

1.1. ADHD: a betegség-koncepció megjelenése és alakulása a modern diagnosztikai rendszerekben

1.1.1. A betegség-koncepció kialakulása

Az ADHD definiciója jelentősen változott a különböző diagnosztikai rendszerekben (Lange *és mtsai.* 2010). A múlt század első felében még a gyerekkor betegségének tartották, és csak jóval később kezdék felismerni a betegség felnőttkorba is átnyúló megjelenését (Mendelson *és mtsai.* 1971; Wood *és mtsai.* 1976). Az Amerikai Pszichiátriai Társaság által kiadott diagnosztikus rendszer a DSM-I (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) megjelenésekor (1952) a „minimal brain dysfunction” illetve a „minimal brain damage” diagnosztikai elnevezéseket használták a betegség leírására (Knobloch és Pasamanick 1959; Herbert M, 1964; Mark *és mtsai.* 1958; Schmitt,1975). Az 1968-ban

megjelent DSM-II diagnosztikai rendszer a gyermekkori vagy serdülőkori hiperkinetikus reakciók (Hyperkinetic Reaction of Childhood) diagnózist használta. A betegség elsődleges tüneteként a magas szintű motoros aktivitást jelölte meg (American Psychiatric Association, 1968). 1968-ban az Amerikai Pszichiátriai Társaság által kiadott diagnosztikus rendszer második kiadását (DSM-II) követte a DSM-III rendszer (American Psychiatric Association, 1980), amely a betegséget továbbra is gyerekkori betegségként határozta meg és figyelemzavarnak nevezte (Attention Deficit Disorder – ADD). A DSM-III továbbfejlesztett változata, a DSM-III-R a ma is használatos ADHD elnevezést vezette be (American Psychiatric Association, 1987). Ezzel egyidejűleg egyre inkább felülvizsgálatra került az irodalomban korábban uralkodó nézet, hogy az ADHD főként a gyermekkorban manifesztálódó kórkép, amelynek tünetei az életkorral jelentős mértékben enyhülnek vagy esetleg eltünnek. Longitudinális vizsgálatok eredményei szerint az ADHD felnőttkorban 10-60%-ban fennmaradó betegség (Faraone *és mtsai.* 2000), az átlag populáció 2-4%-át érintik (Simon *és mtsai.* 2009) és jelentős funkcionális károsodással járhat együtt (Barkley, 2002).

A következő mérföldkő az 1994-ben kiadott DSM-IV diagnosztikai rendszer volt, amely a betegség három altípusát különbözteti meg attól függően, hogy melyik tünet dominál: főleg figyelemhiányos típusú (1), főleg hiperaktivitás-impulzív típusú (2) és kombinált típusú figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar (3) (American Psychiatric Association, 1994). A legújabban használt diagnosztikai rendszer a DSM-5 diagnosztikai rendszer, amelynek véglegesítésére 2013-ban került sor. Ez utóbbi két rendszert az alábbiakban részletesebben is ismertetjük.

1.1.2. ADHD és felnőttkori ADHD diagnózisa az újabb diagnosztikai rendszerekben

1.1.2.1. DSM-IV-TR rendszer

Tekintve, hogy a disszertációban ismertetett empirikus munkánk során a DSM-IV diagnosztikai rendszerre támaszkodtunk, ezért ezt a rendszert az alábbiakban részletesen bemutatjuk. Az 1. táblázatban összefoglaljuk azokat a megfontolásokat és diagnosztikus kritériumokat, melyeket kutatásunkban kiemelt módon figyelembe vettünk.

A DSM-IV-TR szerint a felnőttkorra fennmaradó ADHD diagnózis akkor állítható fel, ha az ADHD tüneti jellemzőjeként számon tartott két, egyenként 9 tünetből álló tünetcsoportjának legalább egyikéből - a figyelemzavar és a hiperaktív/impulzív tünetcsoportból - legalább hat teljesül. A további kritérium ennek a 6 tünetnek a vizsgálatot megelőző 6 hónapon keresztül (A kritérium) fenállása, valamint a gyermekkorban (7 éves kor előtt) történő megjelenés (B kritérium). Ezenkívül még további három kritérium szükséges a diagnózishoz. A C kritérium szerint a funkciózavarnak legalább két vagy több helyzetben (pl. munkahelyen és otthon) kell teljesülnie. A D kritérium előírja a szociális, iskolai vagy munkahelyi funkcionálás során egyértelműen észlelhető klinikailag is jelentős károsodást. Végezetül E kritérium szerint a tünetek nem kizárólag átfogó fejlődési zavar, szkizofrénia vagy egyéb pszichotikus zavar folyamán jelentkeznek; és nem magyarázhatóak jobban más mentális zavarral (pl. hangulatzavar, személyiségzavar).

DSM-IV-TR rendszer abban az esetben kombinált típusként határozza meg a betegséget, ha mindkét tünetcsoportra vonatkozóan teljesülnek a fenti kritériumok. Amennyiben a figyelemzavar tünetcsoportban teljesülnek a kritériumok viszont a hiperaktivitás-impulzivitás tünetcsoportban nem, „főleg figyelemhiányos” altípusba sorolja a betegséget. Amennyiben a figyelemzavar tünetcsoportban nem teljesülnek a kritériumok, a hiperaktivitás-impulzivitás tünetcsoportban azonban igen, akkor főleg hiperaktív-impulzív altípust diagnosztizál. Az ADHD diagnosztikus kritériumait a DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) alapján az alábbiakban az 1. táblázatban, míg felnőttkori ADHD diagnózis felállítása során használt részletes algoritmust az 1. ábrán mutatjuk be.

1. táblázat**:** Az ADHD kritériumai a DSM-IV-TR alapján.

A: A figyelmetlenség (A1) vagy a hiperaktivitás/impulzivitás (A2) alábbi tünetei közül legalább hat vagy több teljesül, továbbá ezek legalább 6 hónapon keresztül olyan mértékben fennállnak, ami maladaptív és nem felel meg a fejlődési szintnek.

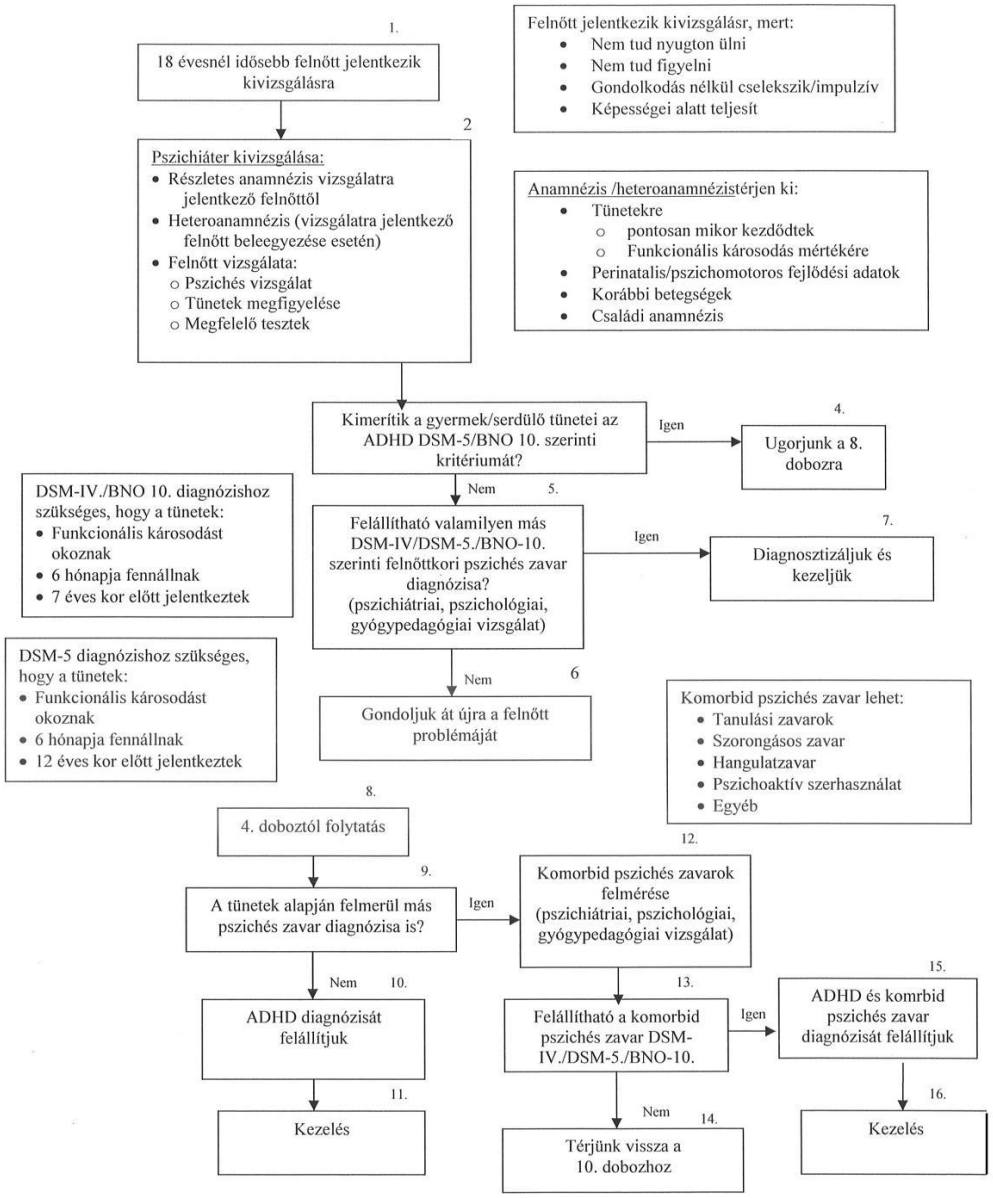
A_1. Figyelemzavar tünetei:	**A_2. Hiperaktivitás (a-f) és impulzivitás (g-i) tünetei:**
a.) gyakran nem figyel a részletekre vagy gondatlan hibákat vét	a.) gyakran babrál, fészkelődik a helyén
b.) gyakran nehézséget okoz a figyelem megtartása akár feladat- akár játéktevékenységen belül	b.) gyakran elhagyja a helyét olyan helyzetben, amikor az ülve maradást várják el
c.) gyakran úgy tűnik, nem figyel, miközben beszélnek hozzá	c.) gyakran rohangál, ugrál, mászik, amikor az nem helyénvaló (felnőtteknél ez korlátozódhat a nyugtalanság szubjektív érzésére)
d.) gyakran nem követi az instrukciókat vagy elmarad az iskolai és egyéb munka vagy kötelesség befejezésével	d.) gyakran van nehézsége az önálló, nyugodt játéktevékenységben
e.) gyakran van nehézsége a feladatok és feladatok, tevékenységek megszervezésében	e.) gyakran "izeg-mozog", úgy cselekszik, "mint akit felhúztak"
f.) gyakran elkerüli vagy ellenáll olyan feladatoknak, melyek tartós mentális erőfeszítést kívánnak	f.) gyakran túlzó mennyiségű beszéd
g.) gyakran elveszti a feladatokhoz, tevékenységekhez szükséges dolgokat	g.) gyakran kimondja a választ, mielőtt a kérdés befejeződött volna
h.) a külső ingerek gyakran elvonják a figyelmét	h.) gyakran van nehézsége a várakozással
i.) napi tevékenységeiben gyakran feledékeny	i.) gyakran félbeszakít másokat

B kritérium: a tünetek a 7. életév előtt megjelennek és károsodást okozhatnak.

C kritérium: a funkciózavar legalább két vagy több helyzetben (pl. munkahelyen és otthon) azonosítható.

D kritérium: a szociális, iskolai vagy munkahelyi működésben egyértelműen észlelhető klinikailag is jelentős károsodás.

E kritérium: a tünetek nem kizárólag átfogó fejlődési zavar, szkizofrénia vagy egyéb pszichotikus zavar folyamán jelentkeznek és nem magyarázhatóak jobban más mentális zavarral (pl. hangulatzavar, személyiségzavar).



1. ábra. Az ADHD diagnózis felállításának részletes algoritmusa felnőtteknél (forrás: NICE, 2016).

1.1.2.2. DSM-5 rendszer

A 2013-ban közlésre került DSM-5 diagnosztikai rendszer (American Psychiatric Association, 2013) a felnőttkori ADHD diagnosztikájában további változásokat hozott a DSM-IV-TR rendszerhez képest. Ezek közül kiemelendő, hogy felnőttkorban történő diagnózis esetén – bár továbbra is nélkülözhetetlen a tünetek developmentális, perzisztáló jellegének azonosítása – a funkciókárosodás tekintetében a folytonosság nem teljesen követelmény, mivel az a változó környezeti hatások függvényében alakulhat. Felnőttkorban történő diagnózis esetén a gyermekkori ADHD tünetek két területen (pl. otthon vagy iskolában vagy munkahelyen) való megjelenése elegendő, viszont a gyermekkorra vonatkozóan nem kritérium a definitív funkciókárosodás.

A felnőttkori funkcionalitás figyelembe vétele a diagnózis során ugyancsak változott. Míg a DSM-IV-TR szerint a diagnózishoz a „klinikailag jelentős károsodás" kritériumának kellett teljesülni, addig a DSM-5 specifikációja megengedőbb. Csupán egy negatív „hatást" ír elő, mely szerint: „a klinikai tünet közvetlen, negatív hatással van a társas és iskolai/munkahelyi tevékenységekre". Nevezéktani újdonság, hogy míg a DSM-IV-TR főként figyelemhiányos, hiperaktív/impulzív és kombinált típusú ADHD megnevezést használ, a tüneti mintázat időbeli változása miatt ez a DSM-5-ben „túlnyomórészt figyelemhiányos", „túlnyomórészt hiperaktív/impulzív", illetve „kombinált megjelenési forma" elnevezésre módosult. A DSM-5-ben az autizmus diagnózisa ADHD mellett kódolható. A DSM-5-ben további újdonság, hogy a jelenlegi ADHD súlyosságát is megjelöli, azaz súlyossági szinteket definiál. Nevezetesen, ha a diagnózis felállításához szükséges tüneteken felül csak kevés vagy egy sincs jelen és a tünetek csak enyhe károsodást okoznak a társas vagy foglalkozásbeli működésben, akkor azt enyhe tüneti súlyosságként osztályozza. Az ADHD „súlyosnak" tekinthető, amennyiben a diagnózis felállításához szükséges tüneteken felül sok vagy több különösen súlyos tünet van jelen, vagy a tünetek jelentős károsodást okoznak a társas vagy foglalkozásbeli működésben. Mérsékelt szintről pedig akkor beszélhetünk, amennyiben a tünetek és az okozott működésbeli károsodás az „enyhe" és „súlyos" kategóriák közötti tüneteket mutat.

1.1.2.3. DSM-IV-TR és a DSM-5 rendszer összevetése

Az alábbiakban formálisan is összevetjük a DSM-IV-TR és a DSM-5 rendszerre vonatkozó diagnosztikus kritériumokat.

DSM-IV-TR ADHD diagnosztikus kritériumok

1.) Tünetszámra vonatkozó kritérium:
   - legalább 6 figyelemzavar vagy/és
   - legalább 6 hiperaktív+impulzív tünet
2.) Életkori kritérium: 7 év (a tünetek jelen vannak 7 éves kor előtt)
3.) Funkciókárosodás legalább két területen
4.) Funkciókárosodás klinikailag jelentős
5.) A tünetek nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral

DSM-5 ADHD diagnosztikus kritériumok

1.) Tünetszámra vonatkozó kritérium:
   - legalább 5 figyelemzavar vagy/és
   - legalább 5 hiperaktív+impulzív tünet
2.) Életkori kritérium: 12 év (tünetek jelen vannak 12 éves kor előtt)
3.) Funkciókárosodás legalább két területen
4.) A tünetek nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral

A gyermekkorra vonatkozó tünetek esetében a funkciókárosodás nem kritérium.

A felnőttkorra fennmaradó ADHD diagnózisa tehát akkor állítható fel a DSM-IV-TR ADHD diagnosztikus kritériumok alapján, ha vagy a figyelemzavar-, és/vagy a hiperaktív/impulzív tünetcsoportból legalább hat teljesül. Ezzel szemben a DSM-5 rendszer szerint a figyelemzavar-, és/vagy a hiperaktív/impulzív tünetcsoportból csak ötnek kell teljesülnie. Továbbá, míg a DSM-IV-TR ADHD diagnosztikus kritériumok alapján a

tüneteknek gyermekkorban 7 éves kor előtt már fenn kell állnia, a DSM-5 ADHD diagnosztikus kritériumok alapján a tüneteknek 12 éves kor előtt kell fennállnia. A DSM-5 szerint funkciókárosodás klinikailag kettő vagy több területen igazolható (például: otthon/iskolában vagy munkahelyen; barátokkal vagy rokonokkal), és a tünetek negatív módon befolyásolják vagy rontják a társas, iskolai vagy foglalkozásbeli funkciók minőséget.

Összefoglalva, a DSM-5 figyelembe veszi a felnőttkori jellegzetességeket és az adott kérdéseket felnőttkori élethelyzetre vetíti, a tünetek és a funkcionális károsodás időbeli kezdetét kitolja, ezzel segítve a gyermekkori tünetek könnyebb felidézhetőségét felnőttkorban. Érdemes megjegyezni, hogy a DSM-5 kritériumrendszer a funkcionális károsodás vonatkozásában alacsonyabb küszöb-kritériumot állít fel, amelynek következménye lehet az ADHD túldiagnosztizálásának veszélye (DSM-5-ben „enyhe" és „mérsékelt" tünetsúlyossággal bíró betegek a DSM-IV-ben küszöb alattinak minősülnek), és az ezt kísérő megnövekedett téves pozitivitási arány (Wakefield, 2015).

1.2. A betegség-koncepció alternatív megközelítése: dimenzionális szemlélet

A Figyelemhiányos Hiperaktivitási Zavart nemcsak kategóriálisan, betegségként lehet értelmezni, hanem dimenzionális megközelítéssel is. Munkacsoportunk egy korábbi összefoglalója (Czobor és mtsai. 2018) rámutat arra, hogy bár az ADHD a DSM diagnosztikai rendszerben kategoriális megközelítés szerint (betegség-kategóriaként) kerül definiálásra, számos empírikus adat bizonyítja, hogy az ADHD tünetek a populációban jelentős variációt mutatnak. A normál populációtól (a küszöbalatti tüneteket mutató személyeken át) egy kontinuum mentén, dimenzionálisan változnak az ADHD-ban szenvedő betegekig. Dimenzionális rendszerben szemlélve, az ADHD diagnózis a populációban jelenlevő, normál eloszlást mutató „ADHD vonások" súlyossági spektrumának „extrémen súlyos" tartományához kapcsolódik. Ezt a nézetet - miszerint az ADHD a tüneti dimenziók mentén történő eloszlásában egy „extrém vágópont" feletti eseteket képvisel - alátámasztják azok az adatok, amelyek szerint az extrém súlyossági pontszámok alapján történő ADHD heritabilitási becslések hasonló eredményre vezetnek,

mint az egész tüneti spektrum alapján történő heritabilitási becslések (Chen *és mtsai.* 2008; Sherman *és mtsai.* 1997). Chen és munkatársai család és ikervizsgálatokkal végzett genetikai kutatás eredményei alapján az ADHD-ra való hajlam ("liability") az általános populációban folytonos eloszlást mutat, ami felhívja a figyelmet a kvantitatív dimenzionális megközelítések fontosságára (Chen *és mtsai.* 2008).

A dimenzionális megközelítés klinikai gyakorlatba történő „átültetése" során pszichopathológia skálákat hoztak létre, amelyek közül az egyik leggyakrabban alkalmazott a Conners ADHD Becslő Skála (CAARS), melynek mind gyerek és mind felnőtt változata ismert. Vizsgálatainkban a felnőtt változatot használtuk, ezen keresztül jellemeztük az egyes pszichopatológiai dimenziók mentén mért tüneti súlyosságokat. Nevezetesen, Conners féle felnőttkori ADHD tünetbecslő skálát (Conners, 1999; Erhardt *és mtsai.* 1999) használtuk arra, hogy külön-külön jellemezzük a négy ADHD tüneti domént, a Figyelemhiányt (Inattention), a Hiperaktvitást (Hyperactivity), az Impulzivitást (Impulsivity) valamint a Problémák az önképpel (Problems with Self-Concept). A skála 66 tételből áll, mindegyik tétel egy 4 pontos tartományban, 0 és 3 közötti pontszámokkal kerül pontozásra. A tünetbecslő skála 4-faktorból álló faktorstruktúrával jellemezhető, amely a tüneti doménekés mtsaiapvető pszichopathológiai dimenziók mentén írja le. Nevezetesen, 1) Figyelemhiány (12 tétel, az alskála pontszámtartománya 0 és 36 pont közötti); 2) Hiperaktivitás (12 tétel, az alskála pontszámtartománya 0 és 36 pont közötti); 3) Impulzivitás (11 tétel, az alskála pontszámtartománya 0 és 33 pont közötti); 4) Problémák az önképpel (6 tétel, az alskála pontszámtartománya 0 és 18 pont közötti). A CAARS jó belső konzisztenciával (Cronbach alfa koefficiens: 0.86 és 0.92 között van a 4 alskála tekintetében) valamint kiváló teszt-reteszt reliabilitással rendelkezik (median=0.93).

A felnőttkori ADHD tünettani jellemzésére alkalmas további skála az Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS kérdőív) teszt. A skála kérdései a DSM-IV-nek megfelelő 18 tünetre irányulnak, specifikusan a felnőttkori ADHD tüneteinek súlyosságát számszerűsítik. A diagnózis felállítása szempontjából a skála első hat tételének van leginkább prediktív értéke; ezért ez a hat tétel ADHD szűrőtesztként önmagában is alkalmazható (Kessler *és mtsai.* 2005a).

1.3. Az ADHD hatásai: mindennapi funkcionalitás és komorbiditás

1.3.1. ADHD tüneteinek befolyása a mindennapi életre

Az ADHD kutatások társadalmi és népegészségügyi jelentőségét alátámasztja, hogy számos irodalmi adat alapján az ADHD tünetei szoros összefüggést mutatnak magánéleti, társadalmi, szociális és munkaképességet érintő súlyos funkciózavar kapcsolatával. Nevezetesen a tünetek jelenléte gyakran együtt jár számos problémával, amelyek közül a következők különösképpen kiemelkednek: magasabb munkanélküliség, iskolai és munkahelyi környezetben való alulteljesítés, konfliktusos emberi kapcsolatok, magasabb arányú válás, magasabb arányú kriminalitás, sérülések nagyobb kockázata, gyorshajtás, alacsony önértékelés valamint pszichiátriai komorbid állapotok (Barkley, 2002; Karalunas *és mtsai.* 2020; Weiss *és mtsai.* 2010), amelyekkel a későbbiekben külön is foglalkozunk.

Korábbi kutatások eredményei alapján a felnőttkorban is manifesztálodó ADHD tüneteknek jelentős szerepe van a funkcionális károsodás létrejöttében. (Able SL, 2007; Weiss *és mtsai.* 2018). Az ADHD magtünetei közül a figyelemzavar leggyakrabban a figyelem fókuszálásának nehézségeiben és megtartásának hiányában nyilvánul meg – a betegek képtelenek feladataikat befejezni, gyakran újakba kezdenek, a korábbi feladatot félbehagyva. Az ADHD-s beteg napi tevékenységeiben feledékeny, a feladatok megszervezése nehézséget jelent számára. A tartós szellemi erőfeszítést igénylő feladatokat nem szereti, gyakran elkerüli. A figyelemzavar tünetei jelentős hatással vannak az iskolai/akadémiai teljesítményre (Weiss és mtsai. 2003). Weiss és munkatársainak eredményei megerősítik, hogy a figyelmetlen típusú ADHD-s személyek sokszor nem is közvetlenül a figyelemmel kapcsolatos problémák kapcsán kerülnek központba, hanem inkább a képességükhöz képest gyengébb iskolai teljesítmény miatt. Az ADHD-s személyek a kortársaik (peers) körében népszerűtlenebbek, interperszonális kapcsolataik beszűkültek (Nijmeijer, 2008).

A motoros hiperaktivitás felnőttkorban többnyire nyughatatlanságban, relaxációra való képtelenségben nyilvánul meg. Az ADHD kockázati tényező az antiszociális viselkedés és bűnözés kialakulásában. Bírósági nyilvántartások adatai alapján a serdülőkorú fiatalok

gyakrabban kerülnek a rendőrségre, négy-ötször valószínűbb a letartóztatásuk. A felnőttkori törvényellenes viselkedési formák (Young, 2003) nagyon gyakran végrehajtott ítéletben végződnek (Babinski *és mtsai*. 1999; Hechtman és Weiss, 1986; Lambert, 1988; Mannuzza *és mtsai*. 2008; Satterfield *és mtsai*. 1994). A gyermekkori hiperaktivitással kapcsolatban arról számoltak be, hogy szorosan kapcsolódik a felnőttkori alkoholproblémákhoz és erőszakos bűncselekményekhez (Pingault *és mtsai*. 2013).

Az impulzivitás, mint tünet főleg a beteg türelmetlenségében jelenik meg. A beteg beszélgetés során másokat félbeszakít, gondolkodás nélkül véleményt formál. A magtünetek mellett megjelenő további jellemző vonások: nehezen viselik a frusztrációt, az erre vonatkozó reakcióik eltúlzottak, érzelmi labilitás, robbanékonyság, elhamarkodott döntések. Nehézséget jelent számukra a tudatos tervezés, rendszerezés, prioritások felállítása, kezdeményező készség, ami jelentős szociális interakciós problémákkal is társul (Barkley és Fischer, 2010). A gyermekkori impulzivitás hasonlóan a hiperaktivitáshoz összefüggésbe hozható a felnőttkori alkoholizmussal, (Tarter *és mtsai*. 1985; Tarter *és mtsai*. 2007) agresszív viselkedéssel, (Stattin és Magnusson, 1989), letartóztatással valamint a korai bűnözéssel (Babinski *és mtsai*. 1999; Loeber és Stouthamer-Loeber, 1998; Zagar *és mtsai*. 1989). Az impulzivitás és a csökkent kognitív rugalmasság kedvezőtlenül befolyásolja az ADHD-s személyek vezetési viselkedését ((Barkley, 2002; Fischer *és mtsai*. 2007; Fried *és mtsai*. 2006; Merkel, Jr. *és mtsai*. 2016; Narad *és mtsai*. 2018). A kognitív rugalmasság integritása fontos az autóvezetés szempontjából, mivel a vezetéshez sokféle feladatot kell elvégezni egyszerre vagy gyorsan egymás után, a figyelem különböző szintjein (John A.Michon, 1985). Míg az impulzivitásra a kockázatos manőverek és gyorshajtás jellemző addig a figyelmetlenségre a kritikus helyzetek késői észlelése (következményei a gyakori ütközések).

Végezetül, a hosszú ideje fennálló kudarc alacsony önértékelést és demoralizációt eredményezhet (Kessler *és mtsai*. 2005b; Maria A.Ramos-Olazagasti, 2018; Schoffski *és mtsai*. 2008; Waxmonsky, 2003), ami súlyos társbetegségek megjelenéséhez vezethet, amelyeket a következő pontban áttekintünk.

1.3.2. ADHD és társbetegségek

Az ADHD jelentős rizikófaktor a komorbid pszichiátriai zavarok megjelenése tekintetében (Biederman *és mtsai.* 1993). Azok az ADHD-s betegek akiknél kedvezőtlen korai szociális tényezők fordulnak elő különösen veszélyeztetettek a felnőttkorban is megjelenő súlyos pszichopatológiai változások szempontjából (Cédric Galéra *és mtsai.* 2011). ADHD-ban a komorbiditás 90%-ban externalizáló 50%-ban pedig internalizáló megjelenési formát mutat (Jensen és Steinhausen, 2015; Jensen *és mtsai.* 1997; Jensen *és mtsai.* 2001). A komorbid pszichiátriai zavarok az élettartam folyamán nagyon magas százalékban 65-89% kapcsolódnak a felnőttkori ADHD-hoz (Sobanski, 2006). Irodalmi adatok alapján a leggyakoribb komorbid zavarok a major depresszió (35-50%), szorongásos zavarok, különösen szociális fóbia (20-35%), az alkohol- és szerhasználattal összefüggő zavarok (50%); (Wilens, 2007; Wilens *és mtsai.* 2009), valamint a személyiségzavarok beleértve a borderline (14%), és antiszociális személyiségzavart (18-21%) (Fischer *és mtsai.* 2002; Fossati *és mtsai.* 2002) valamint a hisztrionikus személyiségzavart (Jacob *és mtsai.* 2007).

Az ADHD nemcsak mint kockázati tényező szerepelhet más betegségek kialakulása szempontjából, hanem kisérő betegségként, komorbiditásként társulhat, más meglevő pszichiátriai betegségekhez. Munkacsoportunk vizsgálatának eredménye alapján a pszichiátriai betegek között a DSM-IV szerint definiált ADHD komorbiditása 6,99%; míg a DSM-5 definició szerint a komorbiditás, 9,27% (Bitter *és mtsai.* 2019). Az, hogy a felnőtt ADHD felismerése nehéz, részben a magas komorbiditással magyarázható, amely megnehezítheti a diagnózist (Asherson *és mtsai.* 2014).

A komorbiditás jelenléte ronthatja az ADHD kimenetelét és súlyosabb funkcionális károsodáshoz is vezethet. Egy 1995-ben Dániában indult 32 éves utánkövetéses kohorsz kutatás (n=1,98 millió) az ADHD-val diagnosztizált személyek (n=32061) korai halálozásának okait vizsgálta. A kutatás eredményei alapján az ADHD csoportban, a halálozási arány kb. kétszer magasabb, mint a kontroll csoportban. A felmérés alapján a halálozásban fontos szerepet játszanak a komorbid zavarok és a közúti balesetek (Dalsgaard *és mtsai.* 2015).

Fontos kiemelni, hogy bár az ADHD vonatkozásában minden komorbid kórkép speciális jelentőséggel bír, mégis a komorbid kórképek közül a szuicidalitás veszélye kiemelt fontossággal szerepel. Az öngyilkosság a fiatalok körében világszerte az egyik vezető halálok (Hawton *és mtsai.* 2012; World Health Organization, 2017). Bár a felnőttkori szuicidalitásra vonatkozóan még viszonylag kevés adat áll rendelkezésre, az utóbbi két évtized kutatási eredményei szerint az ADHD mind gyermekkorban, mind felnőttkorban növeli az öngyilkossági viselkedés minden formájának a kockázatát, beleértve az öngyilkossági gondolatokat, tervezést, öngyilkossági kisérleteket, és a befejezett öngyilkosságot, (Balazs és Kereszteny, 2017; Furczyk *és mtsai.* 2013; Furczyk és Thome, 2014; Impey és Heun, 2012). Az öngyilkos magatartás részben összefügg az ADHD bizonyos pszichopatológiai megnyilvánulásaival, például az impulzivitás és a hiperaktivitás tünetekkel, valamint az alacsony önértékeléssel együttjáró problémákkal (Harpin *és mtsai.* 2016; Turecki *és mtsai.* 2019; Turecki és Brent, 2016), melyek gyakran társulnak csökkent frusztrációs toleranciával, indulatkitörésekkel, alkohol/drog függőséggel, valamint affektív betegségekkel való komorbiditással (Balazs *és mtsai.* 2014; Cook *és mtsai.* 2014; Knouse and Safren, 2010).

Számos szerző rámutatott, hogy az öngyilkossági gondolatok (suicidal ideation) vizsgálata egy nagy rizikójú populációban (mint például ADHD-ban) kiemelkedő jelentőséggel bír (Copeland *és mtsai.* 2016), mivel az öngyilkossági gondolatok megjelenése egy olyan patológiás fejlődési útvonal kiinduló pontját képezi, amely végső soron befejezett öngyilkossághoz vezet (Brent *és mtsai.* 1999; Impey és Heun, 2012; Shaffer *és mtsai.* 1996). Mivel az öngyilkossági gondolatok jelenléte a befejezett öngyilkosság jó prediktora (Ludwig *és mtsai.* 2017; Turecki és Brent, 2016), az öngyilkossági gondolatok kockázati tényezőinek megismerése az öngyilkosság prevenciója szempontjából kulcsszerepet játszhat. Az öngyilkossági gondolatok kialakulásának vizsgálata felnőtt ADHD-s betegekben azért is különösen fontos, mivel a betegek betegségük alatt gyakran kapnak negatív visszajelzéseket, ami negatív módon befolyásolja az önértékelésüket (Cook *és mtsai.* 2014; Knouse és Safren, 2010). Ez növeli a szuicid viselkedések kockázatát, amelyek az idő előre haladtával súlyosbodhatnak, és befejezett öngyilkossághoz vezethetnek (Cook *és mtsai.* 2014; Copeland *és mtsai.* 2016). Egy korábbi, ADHD és

szuicidalitás kapcsolatát elemző szisztematikus irodalmi áttekintés arra hívta fel a figyelmet, hogy az öngyilkossági kisérletek aránya a gyermekekhez vagy serdülőkkel összehasonlítva a felnőttekben volt a legmagasabb (16%) (Balazs és Kereszteny, 2017); továbbá, hogy az ADHD-s betegek egyharmadánál jelentkeztek gyermekkorban öngyilkossági gondolatok.

Munkacsoportunk (Kakuszi *és mtsai.* 2018) egy korábbi vizsgálatában, 103 ADHD-s és 103 nem, kor és iskolai végzettség szerint illesztett egészséges kontroll személy bevonásával az öngyilkossági gondolatok elemzéséhez kétféle megközelítést alkalmazott. Egyrészt kategoriális megközelítéssel az öngyilkos gondolatok előfordulásának a kockázatát hasonlította össze felnőtt ADHD-s betegek és egészséges személyek között. Másrészt dimenzionális megközelítéssel azt vizsgálta, hogy az öngyilkos gondolatok kockázatának a növekedése ADHD-s betegeken leírható-e az impulzivitással és az önértékelési zavarokkal való dimenzionális összefüggéssel, vagy inkább kategoriális összefüggéssel magyarázható. A kategoriális megközelítéssel nyert eredményeink alapján az ADHD-s betegcsoportban az öngyilkossági gondolatok előfordulásának gyakorisága jelentősen magasabb, mint a kontroll csoportban: az ADHD diagnózisa az öngyilkossági gondolatok valószínűségét kb. 4-szeresére növelte. A dimenzionális megközelítés jelezte, hogy az impulzivitási tünetek és az önképpel kapcsolatos problémák súlyossága pozitív összefüggést mutat a Beck skála alapján mért öngyilkossági gondolatokkal. Eredményeink arra utalnak, hogy mind az impulzivitás, mind az affektív tünetek az öngyilkossági gondolatok tekintetében fontos kockázati tényezőt jelenthetnek felnőttkori ADHD-ban.

Összefoglalva, előzetes szakirodalmak alapján a komorbid zavar jelenléte jelentősen súlyosbítja az ADHD lefolyását és kimenetelét, ezért az elemzéseink során a komorbid betegségek befolyásoló és zavaró hatását (confounding) részletesen elemeztük.

1.4. Felnőttkori ADHD: neuropszichológiai eltérések

Számos irodalmi adat szerint az ADHD-ra jellemző magtünetek mögött neuropszichológiai károsodások, valamint a végrehajtó folyamatok és az adaptív kognitív kontroll deficitje áll. Az ADHD-ban leírt neuropszichológiai eltérések között leggyakrabban a prefrontális kéreghez köthető kognitív funkciók szerepelnek. Ezen funkciók közül is kiemelkedő szerepe van a figyelem, végrehajtó működések, és azon belül is a munkamemória károsodásainak (Balint *és mtsai.* 2009; Kleine *és mtsai.* 2020; Schoechlin és Engel, 2005).

1.4.1. Kognitív funkciók zavara

Korábbi tanulmányok a figyelemzavar jelentőségét hangsúlyozták ADHD-ban (American Psychiatric Association, 1980; American Psychiatric Association, 1987). Gyermek- és felnőttkort is átívelő longitudinális vizsgálatok eredményei azt jelzik, hogy míg a hiperaktivitás és az impulzivitás tünetei az életkorral csökkennek, a figyelmetlenség tünetei jelentős mértékű stabilitást mutatnak az egész élettartam során (Biederman *és mtsai.* 2000). A figyelemzavar elsősorban a fenntartott, szelektív és fókuszált figyelem területén jelenik meg (Marchetta *és mtsai.* 2008). Az adatok rávilágítanak arra, hogy míg gyermekkorban a figyelemzavar leginkább hibázást eredményez, addig felnőttkorban legtöbbször a reakcióidő ingadozásában jelenik meg, tükrözve a figyelmi éberség időszakos hullámzását (Tamm *és mtsai.* 2012).

Újabb kutatások a végrehajtó funkciók zavarát hangsúlyozzák, mint az ADHD tüneteit magyarázó legfontosabb eltérést (Gallagher és Blader, 2001; Hervey *és mtsai.* 2004; Lovejoy *és mtsai.* 1999; Lovejoy és Rasmussen, 1990). A végrehajtó funkciók a célvezérelt (goal-oriented) viselkedés kivitelezését, végrehajtását, szabályozását foglalják magukba. A végrehajtó funkciók leírására többféle mutatót használnak, amelyek közül is kiemelkednek a következők: 1) kognitív flexibilitás, azaz a változó környezet követelményeinek tükrében való gondolkodás; 2) kezdeményezés, önálló feladat kezelés; 3) interferencia kontroll, irreveláns ingerek kiszűrése, elnyomása, ill. információk előhívása a

memóriából; 4) tervezés, szervezés, azaz a célok felállítása, logikai sorrendben történő viselkedés szervezés; 5) irreveláns információk visszatartása, egy adott viselkedés megfelelő időben történő leállítása; 6) önellenőrzés, ön-monitorozás, azaz a gondolatok és viselkedés ellenőrzése és szükség esetén történő módosítása; 7) munkamemória, információ megtartása, kezelése.

Az elmúlt években az ADHD-s betegekre jellemző végrehajtó funkció károsodást több meta-analízis is összefoglalta (Hervey *és mtsai.* 2004; Lijffijt *és mtsai.* 2005; Martinussen *és mtsai.* 2005; Willcutt *és mtsai.* 2005). Willcutt és mtsai 83 kutatásra alapuló meta-analítikus vizsgálatában (amelyben 3734 ADHD-s és 2969 egészséges kontroll személy szerepelt) az ADHD-s csoport szignifikánsan rosszabbul teljesített a végrehajtó funkciók széles skáláján, beleértve a viselkedésgátlást, munkamemóriát, verbális fluenciát, valamint a reakcióidőt. A hatáserősség a végrehajtó funkciók mérésére alkalmas tesztek esetén a közepes tartományba (Cohen d: 0,46–0,69) esett; a legjelentősebb különbség a válaszgátlás, tervezés és memória területén volt. ADHD-s betegeknél mind gyermekek, mind felnőttek esetében eltérés figyelhető meg a végrehajtó funkciók területén, mely az idő előrehaladtával is viszonylag stabil marad, és a tüneti remissziótól kevésbé függ ((Biederman *és mtsai.* 2009; Miller *és mtsai.* 2012a; Miller *és mtsai.* 2012b).

A munkamemória működésére vonatkozóan számos kutatás történt ADHD-ban, amelyek egymásnak ellentmondó eredményeket hoztak. Jonsdottir és munkatársai a DSM-IV diagnosztikus rendszer által besorolt kombinált altípusú ADHD-C gyermekeknél a komorbid specifikus nyelvi károsodás hatását vizsgálták a verbális és a térbeli munkamemóriára. Megállapították, hogy a munkamemória deficit nem az ADHD specifikus jellemzője, hanem csak akkor jelentkezik, ha az ADHD speciális nyelvi károsodással is társul. Emiatt hangsúlyozták a nyelvi rendellenességek szűrésének fontosságát az ADHD-s gyermekek neuropszichológiai vizsgálataiban (Jonsdottir *és mtsai.* 2005). Messina és munkatársai vizsgálatukban munkamemória feladatok során az ADHD és kontroll csoport között elsősorban a válaszidőkben találtak különbséget (Messina *és mtsai.* 2006). Számos szerző a munkamemória deficitet az ADHD sajátosságának tekinti (Barkley, 1997; Martinussen *és mtsai.* 2005; Rapport *és mtsai.* 2001; Rapport *és mtsai.*

2008). Willcutt és munkatársainak (2005) meta-analízise alapján, az ADHD-s személyek a téri-vizuális munkamemóriára vonatkozóan nyolc kutatásból hatban szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutattak. R. Rodriguez-Jiménez és munkatársai (2006) kutatásukban a felnőtt ADHD-s betegeknél szintén a végrehajtó funkciók (viselkedés válaszgátlás, tervezés, kognitív rugalmasság, munkamemória problémák) károsodását tanulmányozták. Eredményeik megerősítették a végrehajtó funkciók felnőttkorra is fennmaradó deficitjét, amely hasonlóak az ADHD-ban szenvedő gyermekeknél megfigyeltekhez (Rodriguez-Jimenez *és mtsai*. 2006).

1.4.2. Hideg és forró végrehajtó funkciók

Korábbi vizsgálatok a végrehajtó funkciókat tisztán kognitív képességnek tekintették (Tsermentseli és Poland, 2016). A végrehajtó funkciók „tiszta" (pure) kognitív működésként való konceptualizációjától történő eltávolodás nagyrészt Zelazo és Müller munkájának tulajdonítható (Zelazo és Muller, 2002). A szerzők 2002-ben azt javasolták, hogy a végrehajtó funkciók felosztása tükrözze az adott feladathelyzet motivációs jelentőségét. Ennek alapján a végrehajtó funkciók legújabb elméleti modelljei különbséget tesznek a „hideg" (cold) végrehajtó funkciók (elsősorban a figyelem, munkamemória, tervezés és gátlás) és az érzelmeket és motivációt magában foglaló „forró" (hot) végrehajtó funkciók között (Zelazo és Carlson, 2012). Míg a hideg végrehajtó funkciók tanulmányozásával kapcsolatos kutatás nagy empirikus adatbázisra támaszkodik, addig a forró végrehajtó funkciók kutatása csak kb. egy évtizedes múltra tekint vissza (Peterson és Welsh, 2014; Zelazo, 2020).

A végrehajtó funkciók területén az elmúlt években egyre növekvő érdeklődés mutatkozott a motiváció és az érzelmek szerepére vonatkozóan; ez méginkább arra késztette a kutatókat, hogy az empírikus vizsgálatokban nagyobb figyelmet fordítsanak a forró végrehajtó funkciók szerepére az emocionális tartalmú szociális helyzetekben. A forró végrehajtó funkciók kiemelkedő jelentőséggel bírnak, amikor egy adott személy olyan érzelmi vagy személyes jelentőségű problémával szembesül, amelynek megoldására különösen motivált. Feltételezések szerint ilyenkor a forró végrehajtó funkciók aktiválódnak (Zelazo és Carlson,

2012). A forró végrehajtó funkciók magukba foglalják az érzelmi kognitív képességet, beleértve az érzelmi döntéshozatalt. Neurobiológiai kutatások alapján a forró végrehajtó funkciók kapcsolatban állnak az agyi orbitofrontális kéreg és ventromediális régió működésével, melyek szoros összeköttetésben állnak a limbikus területekkel. A limbikus területeknek alapvető szerepe van többek között az érzelmek és a viselkedés szabályozásában (Happaney *és mtsai.* 2004).

Az irodalomban egyelőre még ellentmondás van a forró végrehajtó funkciók specifikus összetevőivel kapcsolatban. Míg néhány kutató azt javasolta, hogy a szociális-kognitív képességeket (pl. „theory of mind"), az érzelmi intelligenciát és az erkölcsi megítélést a forró végrehajtó funkciók részeként tekintsék (Anderson *és mtsai.* 2001; Jacobson *és mtsai.* 2011; Vicki Anderson, 2008), addig más kutatók ezt a javaslatot csak részben fogadták el (annak ellenére, hogy egyetértettek abban, hogy ezeknek a képességeknek a megnyilvánulása szorosan kapcsolódik a forró végrehajtó funkciókhoz) (Zelazo, 2005). A végrehajtó funkciók hideg és forró működéseket is magába foglaló szélesebb körű értelmezése az ADHD és autizmus területén fontos hatással volt a klinikai kutatásokra (Elisabeth L.Hill, 2004; Hughes *és mtsai.* 1994; Hughes *és mtsai.* 1997).

A hideg és forró végrehajtó funkciók relatív szerepének vizsgálata fontos a gyermekkorban kezdődő neurodevelopmentális betegségek kutatásában, jó előre jelzője az iskolai érettségnek, teljesítménynek és a szociális-társadalmi viselkedésnek (Brocki *és mtsai.* 2007; Jacobson *és mtsai.* 2011; Laura L.Brock, 2009). A hideg és forró végrehajtó működések másképpen befolyásolják a gyermekek iskolai és szociális fejlődését. Megállapítást nyert, hogy a hideg végrehajtó funkciók szorosabban kapcsolódnak a gyermekek tanulási eredményeihez, míg a forró végrehajtó működések erőteljesebben befolyásolják a gyermekek társadalmi viselkedését és beilleszkedését (Brocki *és mtsai.* 2007; Pamela W.Garner és Badiyyah Waajid, 2012) (Willoughby *és mtsai.* 2011).

Bár az irodalomban különbséget tesznek a hideg és a forró végrehajtó funkciók között, fontos szem előtt tartani, hogy a két komponenst összehangolt rendszerként együtt érdemes kezelni (Zelazo és Carlson, 2012).

1.5. Végrehajtó funkciók és kognitív kontroll ADHD-ban

A végrehajtó funkciók fontos eleme a kognitív kontroll. A kognitív kontroll teszi lehetővé, hogy a külső környezeti változások függvényében rugalmasan és hatékonyan alkalmazkodjunk a kitűzött céljainkhoz. Braver modellje alapján (Braver,T.S. 2012) a kognitív kontroll kettős kontroll mechanizmus (Dual Mechanisms of Control, DMC) révén valósul meg, azaz egyrészt a „proaktív kontroll", másrészt a „reaktív kontroll" mechanizmuson keresztül. A proaktív kontroll a válaszok végrehajtását megelőző felkészülésként jellemezhető, míg ezzel szemben a reaktív kontroll válaszadással összefüggő adaptív változások sorozata. Hikosaka és Ullsperger felhívták a figyelmet arra, hogy a „retroaktív korrekció", azaz reaktív kontroll mellett a sikeres kognitív kontroll, proaktív korrekciót is igényel. A proaktív kontroll folyamatot neurális szinten a célvezérelt működésekben fontos szerepet játszó laterális prefrontális kéreg (PFC) aktivitásával szokták összekapcsolni. A reaktív kontroll a laterális PFC aktivitása mellett további agyrégiók szélesebb hálózatának működésével állhat összefüggésben (Hikosaka és Isoda, 2010; Ullsperger és King, 2010).

A kognitív kontroll eltéréseinek vizsgálatára fókuszáló kutatások ADHD-ban az eddigiekben főként a reaktív kontroll folyamatokat (például hibázással összefüggő viselkedési és neurobiológiai változások) tanulmányozták. Bár a proaktív kontroll folyamatok károsodásának lehetőségét ADHD-ban néhány korábbi vizsgálat már felvetette, tudomásunk szerint a betegségben a proaktív kontroll folyamatok neurobiológiai hátterét nem vizsgálták. A disszertációban bemutatott első vizsgálatban ennek a hiánynak a pótlására törekedtünk.

1.5.1. Kognitív kontroll és viselkedési válaszgátlás

A végrehajtó funkciók zavarai közül kiemelendő a viselkedés válaszgátlás (Behavior Response Inhibition, BRI), amely irodalmi adatok alapján fontos szerepet játszhat az ADHD tüneteiben (Barkley, 1997). A viselkedési válaszgátlás az a képességünk, hogy egy előretervezett reakciót leállítsunk, elkerüljük a figyelmi interferenciát, késleltessünk egy

választ. A BRI a végrehajtó funkciók és az adaptív szociális működések szempontjából fontos, károsodása viselkedési diszkontrollt, disztraktibilitást, és a fenntartott figyelem károsodását idézi elő. A BRI a tipikusan fejlődő gyerekeknél hosszabb fejlődési folyamaton megy keresztül: 6 éves korban kezd kialakulni és a fejlődés csak nagyjából 20 éves korra fejeződik be (Jonkman, 2006; Tamm *és mtsai.* 2002). A viselkedési válaszgátlás zavarát ADHD-ban több összefüggésben is leírták. Ezek közül az egyik legfontosabb, hogy betegeknél a válaszreakció visszatartásának károsodását figyelték meg olyan feladatokban, amelyekben erős prepotens válasz tendencia alakul ki (Lipszyc és Schachar, 2010; Wodka *és mtsai.* 2007). Ezt a problémát egyes szerzők az „önszabályozási mechanizmusok hiányosságaként" értelmezték (Barkley, 1997).

Az ADHD-ra jellemző viselkedés válaszgátlási probléma az emocionális ingerek feldolgozása során is megjelenik. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az érzelmi feldolgozás folyamatainak zavarai hatással vannak a végrehajtó folyamatok működésére. Problémákat okoznak a viselkedési válaszgátlás folyamataiban, növelik az impulzivitás mértékét, ezzel megnehezítve a mindennapi életben való funkcionálást is (Barkley és Fischer, 2010). Egészséges személyeken alapuló kutatások igazolták, hogy az érzelmi ingerek feldolgozása az életkorral változik. Számos kutatás eredményei viszonylag következetesen azt mutatják, hogy magasabb életkorban gyengébb a teljesítmény a negatív ingerek/információk felismerésében (Franklin, Jr. és Zebrowitz, 2016) egyfajta információfeldolgozási torzítás figyelhető meg (Charles *és mtsai.* 2003; Charles és Carstensen, 2010; Mather és Carstensen, 2003; Ruffman *és mtsai.* 2008). Irodalmi adatok alapján az idősödés során bekövetkező strukturális és funkcionális változások hatással lehetnek az érzelmi tartalmú ingerek feldolgozására (Martins *és mtsai.* 2015; Mather, 2016; Nashiro *és mtsai.* 2012; St Jacques *és mtsai.* 2009; St *és mtsai.* 2010). A szakirodalomban feltételezik, hogy a viselkedési válaszgátlás szabályozása nagymértékben összefügg a prefrontális kéreg és a cingulum működésével.

A viselkedési válaszgátlást az empirikus kutatások során jellemzően NoGo paradigmák alkalmazásával vizsgálják. A NoGo paradigma során nyert neurobiológiai adatok főként a prefrontális régiók, a pre-szupplementer motoros mezők, valamint a cinguláris és a

parietális agyterületek fokozott aktivációját mutatják (Albert *és mtsai.* 2013; Tamm *és mtsai.* 2002; Vara *és mtsai.* 2014).

A BRI neurobiológiai kisérő jelenségei közül kiemelendő a disszertációban később ismertetésre kerülő P3 ERP, amely egy olyan elektrofiziológiai mutató, mely lehetővé teszi a BRI érésének valamint az életkori változásokkal összefüggő idegi folyamatoknak a vizsgálatát.

1.6. Neuropszichológiai funkciók eltéréseinek vizsgálata ADHD-ban

A neuropszichológiai tesztek fontos szerepet játszanak az ADHD-ban megjelenő kognitív eltérések feltérképezésében, azonban alacsony specificitásuk és szenzitivitásuk miatt a diagnózis felállításában nem használhatók (Nigg és Casey, 2005; Willcutt *és mtsai.* 2005). Az előző fejezetben áttekintésre került neuropszichológiai funkciók eltérésének vizsgálatához a klinikai gyakorlatban számos tesztet alkalmaznak. Ezek közül a vizsgálatunk szempontjából releváns teszteket az alábbiakban röviden ismertetjük.

A figyelem egyik legelterjedtebb vizsgálóeljárásai közé tartozik a Conners féle folyamatos teljesítmény-teszt (Conners' Continuous Performance Test, CPT) (Conners, 1998; Conners *és mtsai.* 2003; Egeland és Kovalik-Gran, 2010; Epstein *és mtsai.* 2003). A számítógépes CPT tesztvizsgálat során számos viselkedési mutatóról kapunk információt. Ezek közül az alábbiakban először a reakcióidővel összefüggő mutatókat tekintjük át. A reakcióidő mutatói közül az irodalomban a két leggyakrabban tanulmányozott viselkedési paraméter az átlagos reakcióidő és az egyénen belüli reakcióidő variabilitás (intraindividuális reakcióidő variabilitás, ISV). Az intraindividuális reakcióidő variabilitásnak az átlagos reakcióidővel való magas korrelációja (r=0.90) miatt az irodalomban az ISV jellemzésére gyakran a variációs koefficienst (Coefficient of Variation, CV) használják.

Az átlagos reakcióidőt tekintve ADHD-ban szenvedő gyermekek és felnőttek esetében általában megnyúlt válaszidőről számoltak be (Bellgrove *és mtsai.* 2005; Castellanos *és mtsai.* 2002; Halperin és Schulz, 2006; Johnson *és mtsai.* 2007; Johnson *és mtsai.* 2008).

A megnyúlt reakcióidőre vonatkozó eredmények azonban az irodalomban nem konzisztensek (Castellanos *és mtsai.* 2005; Suskauer *és mtsai.* 2008).

Korábbi adatok mind gyermek mind felnőtt ADHD-s betegeknél az ISV megnövekedését jelezték, amelyet a betegségben megfigyelhető pontatlan és következetlen válasz-stílus korrelátumaként értelmeztek. Egy további értelmezés szerint az ISV a viselkedési válasz előkészítési folyamatokat tükrözi, a válasz-szabályozás fontos markere (Suskauer *és mtsai.* 2008). ADHD-ban a motoros feladatok végrehajtása során leírt megnövekedett ISV tükrözheti a válasz-előkészítés csökkent hatékonyságát (Rubia *és mtsai.* 2007). A különböző tanulmányokból származó adatok konzisztenciája azt sugallja, hogy a megnövekedett ISV az ADHD egyik alapvető markere lehet (Castellanos és Tannock, 2002; Klein *és mtsai.* 2006; Suskauer *és mtsai.* 2008) (Frazier-Wood *és mtsai.* 2012; Karalunas *és mtsai.* 2012; Karalunas *és mtsai.* 2014; Kuntsi és Klein, 2012).

A CPT feladatokból nyerhető reakcióidő-mutatók mellett az ADHD klinikai vizsgálataiban leginkább a hibázásra vonatkozó mutatókat használják. Az egyik ilyen fontos hibázási mutató a kihagyásos hibák gyakorisága, amelyet az angol nyelvű irodalom alapján gyakran „omissziós hiba”-ként (omission error) említenek. A CPT vizsgálatban ez a hiba akkor következik be, ha a megjelenő ingerekre az elvárt gombnyomás nem történik meg (pedig a feladat instrukciója alapján az lenne a helyes reakció). A kihagyásos hiba a vigilanciát vagyis az éberségi szintet jelzi. ADHD-s betegeknél a figyelemzavarral összefüggésben a kihagyásos hibák megnövekedett arányáról számolnak be (Eom *és mtsai.* 2019; Grane *és mtsai.* 2014; Teicher *és mtsai.* 2004).

A CPT feladatokból nyert másik fontos hibázási mutató a „komissziós hiba” (commission error). Ezt a mutatót a Go/NoGo CPT NoGo feladathelyzetében mért válaszgátlási hibák alapján határozzák meg. Nevezetesen, a Go/NoGo CPT feladatban betűk jelennek meg ingerként, amelyek mindegyikére – egy előre kijelölt kivételével - gombnyomással kell válaszolni; az előre kijelölt betű láttán viszont a gombnyomás felfüggesztése a helyes válasz. Ha a gátlás nem sikerül, akkor beszélünk a viselkedés gátlás hibájáról nevezetesen a

komissziós hibáról. A magas komissziós hiba jelzi a viselkedési válaszgátlás deficitjét, amely jellemzően megjelenik ADHD-ban (Eom *és mtsai.* 2019).

Összességében, számos kutatás eredménye alapján az ADHD-s betegek teljesítménye a CPT teszt alapján mindkét hibázási mutató tekintetében rosszabb, mint az egészséges kontrolloké. Az ADHD-s betegeknél több kihagyás tapasztalható (ami a figyelemhiányt mutatja), továbbá a komissziós hibák aránya is magasabb, amelyet a magasabb impulzivitás mutatójaként tartanak számon (Epstein *és mtsai.* 2001; Golubchik *és mtsai.* 2019; Seidman *és mtsai.* 1997).

Az ADHD vizsgálatában elterjedten használt a Stroop-teszt (Golden, 1975; Stroop, 1935) amelyet elsősorban a szelektív figyelem, a figyelmi gátlás, valamint a végrehajtó funkciók károsodásának mérésére alkalmaznak. A Stroop teszt egy kognitív interferencia feladat, mely a már megtanult válasz gátlásának a képességét, valamint a szelektív figyelmi működést, és a kognitív rugalmasság képességét is vizsgálja. A feladatban színes betűkből álló szavakat mutatnak, és azt a színt kell megnevezni, amivel a szavakat nyomtatták. A szó színe és jelentése lehet egymással kongruens, amennyiben a szó színe és jelentése megegyezik; vagy inkongruens, amennyiben a szín és a jelentés nem felelnek meg egymásnak. A Stroop-hatás lényege, hogy a megnevezés lelassul abban az esetben, ha a szó színe és jelentése egymással inkongruens. A jelenség arra utal, hogy figyelmi szelekcióval nem lehet kiszűrni egy más szempontból lényeges inger hatását, hiszen a szemantikai információt az agy automatikusan feldolgozza. A teszt értékelésekor a hibák számát és a teljesítéshez szükséges időt vesszük figyelembe.

A Stroop interferencia teszt meta-elemzésében ADHD-s felnőtteknél egészséges kontroll személyekhez képest a Stroop-teszt hatás erősségét közepesnek találták (Cohen d= 0.47); gyermekeknél általában ennél nagyobb hatáserősségről számolnak be (Cohen d = 0,57-től 0,75-ig) (Hervey *és mtsai.* 2004; Homack és Riccio, 2004; Oosterlaan *és mtsai.* 2005). Az irodalomban gyakran tapasztalható inkonzisztens eredmények fő oka a tesztekből eltérő módon kiszámított paraméterek használatában keresendő (Unal *és mtsai.* 2019). Figyelemzavart mutató gyermekekkel végzett Stroop tesztek eredményeinek áttekintésére

két nagyobb meta-analízis is született. Mindkét kutatás arra a következtetésre jutott, hogy az eredmények variabilitásának hátterében módszertani különbségek állnak; a legfontosabb különbség abban mutatkozott meg, hogy ki milyen módszerrel számszerűsítette az interferencia-hatást (Lansbergen *és mtsai.* 2007; Oosterlaan *és mtsai.* 2005)

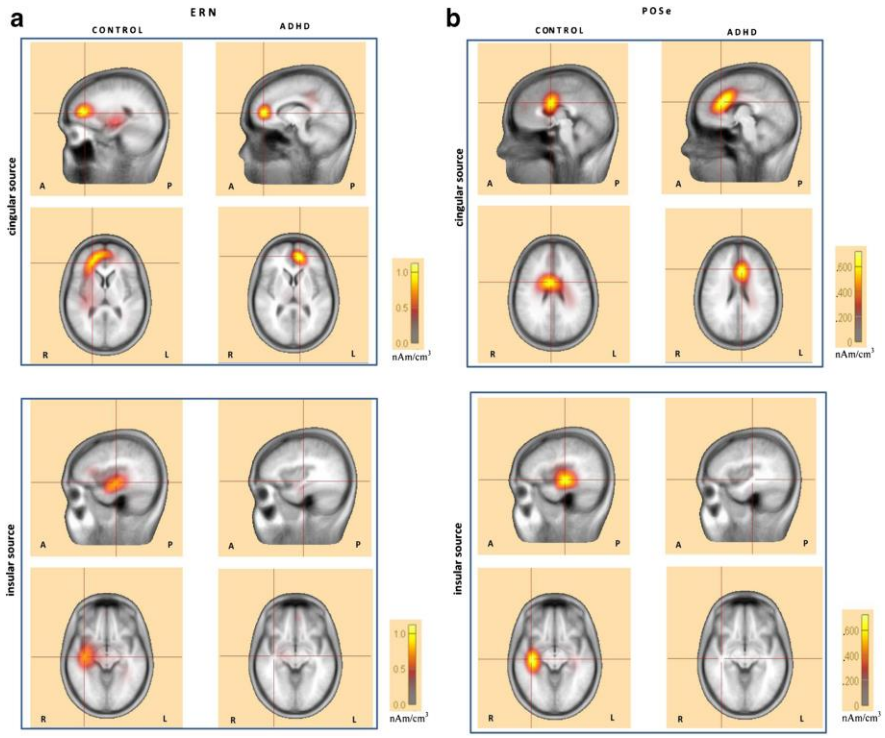
1.7. Az ADHD-ban érintett neuropszichológiai funkciók neurobiológiai alapjai

Feltételezések szerint az ADHD patofiziológiájában elsősorban azok a központi idegrendszeri struktúrák játszanak szerepet, amelyek a figyelmi, illetve végrehajtó funkciókkal állnak kapcsolatban. Strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálatok alapján mind az ADHD-s gyermekekben mind a felnőttekben az agy számos területét érintő eltérések észlelhetők (Lukito *és mtsai.* 2020; Norman *és mtsai.* 2016; Valera *és mtsai.* 2005; Valera *és mtsai.* 2007). Ezek az eltérések többek között a frontális, temporális és parietális kortikális régiókat érintik, de a strukturális és funkcionális képalkotó eljárások valamint eletrofiziológiai vizsgálatok a striatum és cerebellum szerepét is felvetik (Arnsten, 2011; Barry *és mtsai.* 2003; Berger és Posner, 2000; Brandeis *és mtsai.* 1998; Brandeis *és mtsai.* 2002; Castellanos *és mtsai.* 2002; Czobor *és mtsai.* 2017; Filipek *és mtsai.* 1997; Greven *és mtsai.* 2015; Krause, 2008; Semrud-Clikeman *és mtsai.* 2000).

Számos vizsgálat a prefrontális lebeny működéséhez köthető végrehajtó funkciók „éretlenségének” szerepét hangsúlyozza (Barkley, 1997; Berger és Posner, 2000; Itami and Uno, 2002; Klorman *és mtsai.* 1999; Lazar és Frank, 1998; Rubia *és mtsai.* 1999; Rubia *és mtsai.* 2003). Az orbitofrontális kéreg a viselkedés önszabályozását biztosítja, részt vesz a gátló/serkentő működések szabályozásában (Schneider *és mtsai.* 2006). Sérülése hiperaktivitás, impulzív viselkedés formájában nyilvánulhat meg. Továbbá, a viselkedés szervezése és az érzelmi alapon történő döntéshozatal, azaz a forró végrehajtó funkciók területén okoz problémákat. A dorzolaterális prefrontális kéreg a hideg végrehajtó funkciók – beleértve a figyelem, tervezés, magasabb szintű kognitív működés és munkamemória – működésében tölt be fontos szerepet (Powell és Voeller, 2004); ezek a funkciók ADHD-s betegeknél károsodást mutatnak.

Az anterior cinguláris kéreg (ACC) a szelektív figyelem, válaszgátlás, a konfliktusok vagy ellentmondásos helyzetek felismerésében és megoldásában játszik fontos szerepet. Továbbá, számos kutatás eredményei bizonyították a hibázással összefüggő agyi adaptációs folyamatokban való szerepét. Ezt döntően a hibázással összefüggő agyi kiváltott válaszok (hibázási negativitás, ERN; és pozitivitás, Pe) elektrofiziológiai forrás lokalizációjával igazolták (Debener *és mtsai.* 2005; Herrmann *és mtsai.* 2004; Mathalon *és mtsai.* 2003; van, Vincent és Carter, 2002). Forrás lokalizációt használva Herrmann és munkatársai (2004) az ERN forrását az elülső cinguláris kéreghez kapcsolták. Részben az ACC működéséhez is köthetők a válaszgátlást igénylő feladatokban regisztrálható P3 ERP komponensek, mint például a „Stop P3" és a NoGo P3, melyek szintén frontocentrális skalp eloszlást mutatnak (Vogt, 2019). A hibás válaszokat követő kiváltott válasz komponensek (ERN, ERP) vizsgálata a hibaészlelési és hibázás utáni adaptációs folyamatok sérülését jelzi ADHD-ban (Balogh *és mtsai.* 2010; Balogh *és mtsai.* 2017; Czobor *és mtsai.* 2017; Geburek *és mtsai.* 2013).

Korábbi munkánk során (Czobor *és mtsai.* 2017) 256 csatornán rögzített, nagy denzitású EEG adatok felhasználásával meghatároztuk az ERN és Pe komponensek agyi forrásait felnőttkori ADHD-s és egészséges kontroll személyeken. A forráslokalizációt LORETA eljáráson alapuló (Classical LORETA Analysis Recursively Applied, CLARA) modell alapján végeztük. Eredményeink szerint mindkét komponensre (ERN, Pe) vonatkozóan a cinguláris kéreg mind az ADHD-s, mind a kontroll csoportban azonosítható volt, mint neurális forrás. Ezzel szemben, a hibázási potenciálok másik forrása, a jobb oldali inzuláris agykéreg csak az egészséges kontroll csoportban volt detektálható, az ADHD csoportban nem (2. ábra) (forrás: Czobor *és mtsai.* 2017). Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a hibázás egy váratlan, „kiemelkedő" (száliens) esemény, így a hibafeldolgozásban szerepet játszó struktúrák mellett a szaliencia értékelés szempontjából releváns területek – különösképpen az inzula – aktivitás növekedését is magával vonja egészséges személyekben. A két rendszer (a hibamonitorozásért felelős agyterületek, pl. cingulum, és száliencia-feldolgozással összefüggő régiók pl. inzula) egyidejű aktivációját fMRI vizsgálattal is igazolták (Medford és Critchley, 2010; Menon és Uddin, 2010; Ullsperger és von Cramon, 2001).



2. ábra. Az ERN (A panell) és a Pe (B panell) hibázási potenciál komponensek agyi forrás lokalizációja egészséges kontroll személyek és felnőtt ADHD-s betegek esetén (forrás: Czobor *és mtsai*. 2017).

Az ERN (A panell) és a Pe (B panell) hibázási potenciál komponensek agyi forrás lokalizációja egészséges kontroll személyek (ábra 1. és 3. oszlopa) és felnőtt ADHD-s betegek (ábra 2. és 4. oszlopa) esetén. Az ábra felső paneljén a cinguláris agyi források, az alsó panellen pedig az inzuláris agyi források láthatók. A forráslokalizációt LORETA eljáráson alapuló Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) modell módszerrel végeztük.

A temporális agyterületek szintén érdeklődésre tartanak számot ADHD-ban, mivel fontos szerepet játszanak az emocionális regulációban (Bora, E., Pantelis, C.,2016). Továbbá, a temporális kéreg alatti struktúrák, mint például az amygdala és hippocampus részt vesznek a memória működésben és a jutalommal összefüggő információ feldolgozásában (Elliott *és mtsai*. 2000; Ernst *és mtsai*. 2002). Ez utóbbinak nagy szerepe lehet ADHD-ban, mivel az

ADHD-s betegek megváltozott válaszkészséget mutatnak a jutalommal és büntetéssel összefüggő környezeti visszajelzésekre (Johansen *és mtsai.* 2002).

Az orientációs figyelemmel, valamint a figyelmi fókuszváltási feladatokkal összefüggésben, az irodalomban a parietális régiók szerepét hangsúlyozzák (Posner és Petersen, 1990). A végrehajtó funkcióknak is egyik fontos eleme a fókuszváltásra való képesség, a „kognitív rugalmasság", amely ADHD–ban az egészséges kontrollokhoz képest károsodott. Ezzel összefüggésben ADHD-s betegekben csökkent aktiváció figyelhető meg a parietális agyterületeken (Collette és Van der Linden, 2002; Levy és Farrow, 2001; Wager és Smith, 2003).

Egy összefoglaló tanulmány, amely az ADHD szempontjából releváns, parietális kéreggel kapcsolatos eltéréseket tekintette át, felhívja a figyelmet a parietális lebeny funkcionális heterogenitására. A tanulmány szerint ADHD-val összefüggő diszfunkciók figyelhetők meg a parietális régiók különböző funkcionális egységeiben, például a szomatoszenzoros kéregben, a hátsó figyelmi rendszerben, a szenzoros integrációs területen, és a vizuális rendszernek a dorzális pályarendszerében (dorsal stream). Több vizsgálat is strukturális abnormalitásokról számol be a parietális kéregben ADHD-s betegeknél, habár az eredmények némileg inkonzisztensek. A legtöbb vizsgálat a parietális kéreg térfogati redukcióját írja le (Castellanos *és mtsai.* 2002; Filipek *és mtsai.* 1997; Wang *és mtsai.* 2007), de ezen kívül a szürkeállomány (McAlonan *és mtsai.* 2007; Overmeyer *és mtsai.* 2001) és az agykéreg sűrűségének a redukciójáról is beszámolnak (Makris *és mtsai.* 2007; Shaw *és mtsai.* 2007b).

A kisagy a motoros funkciók szabályozásában fontos szerepet játszik. Bár a kisagyat korábban elsődlegesen a motoros működésekkel hozták összefüggésbe, számos bizonyíték van arra, hogy a kognitív és affektív működések területén is jelentős szerepe lehet (Desmond és Fiez, 1998; Schmahmann, 2004). Továbbá, számos adat van arra vonatkozóan is, hogy a kisagy kiterjedt hálózati kapcsolatokkal rendelkezik az agykéreg olyan régióival, amelyek a magasabb kognitív működésekben fontos szerepet töltenek be, például a prefrontális kéreg (Middleton és Strick, 2001). Az ADHD-val foglalkozó kutatók figyelme amiatt is a kisagyra irányult, mivel a kisagy szerepet játszik olyan működésekben, amelyek

az ADHD-ban károsodást mutatnak (Castellanos *és mtsai.* 2002; Nigg és Casey, 2005). Ezek közül is kiemelendő az időinformáció feldolgozása, a motoros működések koordinálása (motor sequencing) és tervezése, munkamemória, érzelmi szabályozás és a végrehajtó funkciók (Schmahmann, 2004). ADHD-ban végzett strukturális MRI vizsgálatok a kisagyi régiók csökkent térfogatát valamint a szürkeállomány mennyiségének és a kéreg vastagságnak a csökkenését mutatják (Hesslinger *és mtsai.* 2002; Klein *és mtsai.* 2019; Makris *és mtsai.* 2007; Seidman *és mtsai.* 2011).

Irodalmi adatok a basalis ganglionok szerepét is felvetik az ADHD kialakulásában és tüneti manifesztációjában. A globus pallidus és a putamen számos az ADHD szempontjából releváns működésben szerepet játszik, például a procedurális tanulás, komplex válaszok, környezeti feltételektől függő stratégia kialakítása, valamint a viselkedések és motoros programok automatizálása. A ventralis striatum (pl. nucleus accumbens) szerepet játszik a jutalmazó rendszerben, melynek fontosságát az ADHD vonatkozásában az előbbiekben említettük (Ellison-Wright *és mtsai.* 2008; Vance *és mtsai.* 2007). A legtöbb vizsgálat a striatális struktúrák (nucleus caudatus, pallidum) térfogati redukciójáról számol be ADHD-ban (Hynd *és mtsai.* 1993). Továbbá, egy meta-analízis a szürkeállomány szignifikáns regionális redukcióját írja le ADHD-ban a jobb oldali putamen és globus pallidus régiókban (Ellison-Wright *és mtsai.* 2008).

1.8. Neurobiológiai változások az életkor függvényében ADHD-ban

Bár az ADHD az egész élettartamon átívelő neurodevelopmentális betegség a kognitív funkciók neurobiológiai vizsgálatai főként gyerek és serdülőkorra vonatkoznak. Miután második vizsgálatunk témája egy elektrofiziológiai mutató a P3 életkorral való változásának elemzése ADHD-ban, ezért az alábbiakban röviden összefoglaljuk az életkorral összefüggő neurobiológiai változásokat.

A korai neurodevelopmentalis folyamatokat illetően a longitudinális strukturális-MRI adatok azt mutatják, hogy az ADHD-s gyermekeknél késleltetett agyi érési folyamat

figyelhető meg számos agyi régióban, különösen a frontális kéregben (Gogtay *és mtsai.* 2002; Shaw *és mtsai.* 2007a). Ennek a késleltetett érési folyamatnak a jelentős része áttolódik a fiatal felnőttkor kezdetére. Shaw és mtsai képalkotó vizsgálatuk során 223 ADHD-s és 223 tipikusan fejlődő gyermekről készítettek ismételt MR-felvételeket. A résztvevők a vizsgálat indulásakor 7-13 évesek voltak, a két megismételt felvétel között kb. 3 év telt el. A fejlődési mintázat az ADHD-s és a tipikusan fejlődő gyerekek között nem tért el, azonban az eredmények a kortikális vastagság vonatkozásában az ADHD-s betegek érési lemaradását mutatták. A legnagyobb érési különbség a prefrontális kéregben volt, ahol a késés elérte az öt évet. A hátsó agyi régiók vonatkozásában főként a középső és a felső temporális kéregben volt késés; az ADHD-s gyerekek 10,4 éves életkornál érték el azt a fejlődési állapotot, amelyet a tipikusan fejlődők már 6,8 évnél mutattak. Ugyanezen kutatócsoport nemrégiben végzett longitudinális elemzése a korábbi eredményeket kiterjesztette azzal a megállapítással, hogy az agykéreg felületének érése is késik az ADHD-ban szenvedő gyermekek esetében (Shaw *és mtsai.* 2012).

A felnőttkori agyi fejlődési folyamatokra vonatkozó adatok két meta-analízisből származnak (Frodl és Skokauskas, 2012; Nakao *és mtsai.* 2011), amelyek keresztmetszeti vizsgálatokban gyűjtött MRI eredményekre támaszkodnak. A két meta-analízis egybehangzóan jelzi, hogy a felnőttkori ADHD-ban az egészséges kontrollokhoz képest tapasztalható eltérések az életkor növekedésével csökkennek. Egy további, strukturális MRI vizsgálatban Onnink és mtsai felnőtt ADHD-s betegeknél agyi térfogati méréseket végeztek. Eredményeik alapján utóbbi szerzők úgyszintén arra a következtetésre jutottak, hogy az agy fejlődési különbségei felnőttkorban nagyrészt normalizálódnak ADHD-ban (Onnink *és mtsai.* 2014). Hoogman és munkatársai egy nagy keresztmetszeti vizsgálat (melyet a szerzők „mega-analízisnek” neveznek) alapján nyert eredményeiket úgy értelmezték, hogy azok támogatják a "késleltetett agyi érési folyamat elméletét ADHD-ban"(Hoogman *és mtsai.* 2017).

Mivel a felnőttkorban végbemenő agyi strukturális változások feltehetően fontos agyi funkcionális változásokkal is együtt járnak, ezért fontos lenne a serdülőkor utáni, felnőttkorban zajló funkcionális változások neurofiziológiai módszerekkel történő

körvonalazása is. Erre azonban, mint azt az alábbiakban a második vizsgálatunk bevezetőjében jelezzük, az irodalomban az eddigiekben nem került sor.

1.9. Kognitív kontroll károsodások neurobiológiai alapjainak tanulmányozása ADHD-ban elektrofiziológiai megközelítéssel: a modern EEG által nyújtott lehetőségek

Az elektroencefalográfia (EEG) mint vizsgálati módszer kiváló időbeli felbontással rendelkezik. A fejbőrről (is) elvezethető bioelektromos jelek a neuronok egyidejű szinkronizált aktivitását tükrözik, és ugyanazon - a másodperc törtrésze alatti - időskálán mérhetők, mint a mért jeleket generáló neurális folyamatok. Topográfiai megközelítések részeként, vagy agyi képalkotó eljárásként használva azonban az EEG téri feloldása több évtizeden keresztül csak közepesnek volt tekinthető. Ez a helyzet azonban az elmúlt évtizedben nagy változáson ment keresztül; az EEG térbeli feloldását illetően jelentős javulás tanúi lehettünk. A térbeli feloldás javulásához többek között a felvételek készítése során alkalmazott elektródák mintavételi sűrűségének nagymértékű növelésére volt szükség. A technológiai fejlődés eredményeként az évek során az elektródák számát sikerült növelni 19-ről 32-re, 64-re és 128-ra majd 256-ra. Az agyi bioelektromos jelek két nagy csoportját különböztetjük meg: 1) spontán elektroenkefalogram (EEG), azaz az agyi idegsejtek „spontán” elektromos aktivitásának az összege; valamint a kiváltott válaszok (event-related potentials, ERP) vagy más néven eseményfüggő potenciálok.

Ez utóbbiak a fejbőrről elvezetett bioelektromos aktivitás szenzoros, motoros vagy kognitív eseményekre és történésekre válaszul bekövetkező „idő-kapcsolt” (time-locked) változásai, „fluktuációi”. Ezeket az időkapcsolt változásokat az egyes stimulusokat - vagy általánosságban „eseményeket” - követő és megelőző EEG szakaszok („epoch”-ok) átlagolásával lehet a spontán EEG-ből, mint „háttérzajból” kiemelni. A jelenleg uralkodó felfogás szerint az ERP aktivitás, nagyszámú neurális „elem” szinkron működését tükrözi, annak dinamikusan változó „eredője” az információ feldolgozás folyamán (azaz a korai szenzoros percepciótól kezdve a magasabb szintű késői kognitív feldolgozásig). Az eseménykapcsolt potenciálok lehetővé teszik az információfeldolgozás agyi folyamatainak

szenzoros, kognitív vagy motoros eseményekkel összefüggő részletes vizsgálatát, betekintést nyújtva a háttérben álló agyi aktivitás időbeli és térbeli tulajdonságairól.

A korai ERP komponensek (<100ms) az agyba beérkező jelek szenzoros feldolgozását tükrözik, míg a későbbi komponensek olyan magasabb szintű kognitív folyamatokkal hozhatók összefüggésbe, mint például a szelektív figyelem, a memória-frissítés, vagy a szemantikus megértés. Az ERP komponenseket gyakran a „kiváltás" feltételei (pl. szenzoros/motoros); a komponens polaritása (pozitív/negatív); a megjelenés ideje (ms-ban mért latencia); valamint a skalp eloszlás, azaz topográfia alapján szokták osztályozni. A latencia (az ERP komponens ezredmásodpercben mért megjelenésének ideje) összefüggésben áll az idegrendszeri feldolgozás idejével, míg az amplitudó (az ERP komponens mikrovoltban mért amplitudója) a stimulus vagy esemény feldolgozása számára elérhető idegi erőforrásokat („resource") jelezheti.

Ezen alfejezet további részében a kutatómunkánk során tanulmányozott kognitív kontroll folyamatokkal leginkább összefüggő P3 kiváltott válasz komponensre vonatkozó releváns adatokat ismertetjük röviden.

A P3 komponens neve onnan származik, hogy a komponens polaritása pozitív vagy pozitív irányú („positive going"), és az inger megjelenése után átlagosan kb. 300ms-al jelenik meg (egyszerű feladathelyzetekben). A P3 komponenst Sutton és munkatársai írták le 1965-ben. Vizsgálatukban a magas és mély hangokat random sorrendben prezentáltak 8:2 arányban, és arra kérték a vizsgált személyeket, hogy a ritka hangokat számolják. A ritka (típikustól eltérő) hangok megjelenését követte a P3 - függetlenül, hogy magas vagy mély hang volt a ritka hang. Ezt a vizsgálati helyzetet ezért „kakukktojás" (oddball) paradigmának nevezték. A P3 komponens amplitudója az inger „ritkaságával" és „értelmességével" egyenesen arányos volt. A P3 amplitudó a kognitív folyamatok mutatójaként használható (Sutton *és mtsai.* 1965; Sutton *és mtsai.* 1967).

Bár a P3 eltéréseit számos pszichiátriai kórképben leírták (Bramon *és mtsai.* 2004; Gilmore *és mtsai.* 2012; Meares *és mtsai.* 2011; Szuromi *és mtsai.* 2011), ennek ellenére szerepe

pontosan nem ismert, mind a mai napig intenzív kutatás tárgyát képezi. A P3 ERP-t az ADHD vonatkozásában leginkább a károsodásban érintett végrehajtó és figyelmi funkciókkal hozták összefüggésbe (Donchin és Coles, 1991; Polich, 2007).

Mint a Bevezetőben leírtuk, az ADHD-ban a végrehajtó funkciók zavarai közül a viselkedés válaszgátlás kiemelkedő szerepet játszik (Barkley, 1997). A válaszgátlásnak fontos szerepe van a mindennapi életben, abban hogy képesek vagyunk tevékenységünket megszakítani vagy késleltetni (Dustman *és mtsai.* 1996; Harnishfeger és Pope, 1996; van der Molen, 2000). Válaszgátlás nélkül nem tudnánk elkerülni a nem megfelelő válaszok „letiltását" (Williams *és mtsai.* 1999), figyelmen kívül hagyni a zavaró ingereket vagy az irreleváns információt (Koch *és mtsai.* 2004). Agyi szubsztrátumai tekintetében a gátlási funkciókat leggyakrabban a fronto-striatális ideghálózatok működésével hozzák összefüggésbe. Megjegyezzük, hogy gátlási funkciók azoknak a magasabb rendű kognitív funkcióknak az egyikét képezik, melyekre a fejlődés során késői érés jellemző, de ennek ellenére az életkorral az elsők között romlanak (Durston *és mtsai.* 2002; Durston és Casey, 2006).

A NoGo P3 tipikusan a fronto-centrális régióban maximális (Pfefferbaum *és mtsai.* 1985), és kapcsolatban áll a gátlás sikerével (Dimoska *és mtsai.* 2003). A NoGo P3 ERP valószínűleg magát a gátlást tükrözi: irodalmi adatok alapján a NoGo P3 amplitudója a gátló teljesítmény függvényében növekszik (Beste *és mtsai.* 2009; Beste *és mtsai.* 2010; Beste *és mtsai.* 2011; Beste *és mtsai.* 2016; Huster *és mtsai.* 2011; Wessel és Aron, 2015). Továbbá, a viselkedésgátlás kontrolljának károsodása gyakran összefügg a csökkent P3 amplitudóval, mint például ADHD esetében (Bekker *és mtsai.* 2005; Lansbergen *és mtsai.* 2007). A gátlással kapcsolatos NoGo P3 ERP életkori fejlődését vizsgáló kutatások vonatkozásában kevés vizsgálat áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló közlemények a NoGo P3 amplitudójának életkorral párhuzamos növekedéséről számolnak be a frontális régióban, de az eredmények főként gyermek és serdülőkorra vonatkoznak (Fallgatter *és mtsai.* 2005; Pfefferbaum *és mtsai.* 1980; Pfefferbaum *és mtsai.* 1985).

A disszertációban ismertetett vizsgálataink során a modern EEG által nyújtott lehetőségeket használva az ADHD-ban megfigyelhető kognitiv kontroll károsodások neurobiológiai alapjainak feltárása céljából nagy denzitású (128 csatornás) EEG érzékelő rendszert használva, két elektrofiziológiai vizsgálatot végeztünk. Ezek szakirodalmi hátterét a közleményekre támaszkodva az alábbiakban ismertetjük.

1.10. Az első vizsgálat irodalmi háttere

Az ADHD neurodevelopmentális elmélete szerint a korai életkorban fejlődő „alulról felfele" irányuló (bottom-up) folyamatok – például az inger által vezérelt (stimulus driven) viselkedési válasz előkészítés – deficitje központi szerepet játszik a betegség kialakulásában. Ezeknek a folyamatoknak a károsodása a tüneti remisszió ellenére is stabilan fennmarad az élettartam során (Halperin és Schulz, 2006). A válasz előkészítési folyamatok károsodása impulzív válasz-stílust eredményez, és a mindennapi életben úgy jelenik meg, mint az előretervezett viselkedés képességének hiánya és meggondolatlan válaszadás (Botvinick *és mtsai.* 2004). Bár a szakirodalomban egyre inkább felismerik ezen folyamatok károsodásának viselkedési következményeit (Halperin és Schulz, 2006), a károsodás neurobiológiai alapjairól még viszonylag kevés ismeret áll rendelkezésre.

Az elektrofiziológia jó lehetőséget kínál arra, hogy ezredmásodperces pontossággal betekintést nyerjünk a proaktív kontrollhoz kötött motoros válasz előkészítésébe, mivel a válasz előkészítése során jellegzetes ERP változások detektálhatók. Ezek közül is kiemelkednek azok a negatív feszültségeltolódások (NPS), amelyek elsősorban az elülső agyi területek fölött, különösen a frontális területeken regisztrálhatók (Deecke *és mtsai.* 1969; Jahanshahi és Hallett, 2003; Kornhuber és Deecke, 1965; Vinding *és mtsai.* 2014).

Az NPS-t az anticipációs feladat helyzettől (anticipatory task condition) kezdve az inger által vezérelt (stimulus driven) viselkedési válasz előkészítési helyzetig számos feladathelyzetben vizsgálták (Jahanshahi és Hallett, 2003). Annak ellenére, hogy az NPS különlegesen jó lehetőséget biztosít arra, hogy a válaszelőkészítessel kapcsolatos neurális folyamatokat tanulmányozzuk, az eddigiekben az ADHD-s betegek vizsgálatára csupán

néhány kutatásban használták. Ezek a kutatások az anticipációs feladathelyzetet alkalmazva főként a feltételes várakozási hullám (Contingent Negative Variation, CNV) (Walter *és mtsai.* 1964) vizsgálatára fókuszáltak. A CNV paradigma egy adott specifikus jelzőingerhez (imperative stimulus) kötött motoros válaszadást és egy azt megelőző anticipációs figyelmi-előfeszítési ingerhez (warning stimulus) kötött előkészületi (várakozási) periódust foglal magába (Brunia és van Boxtel, 2001). A CNV generátorai feltételezhetően a prefrontális, a poszterior parietális, a temporális, az elsődleges motoros és a szomatoszenzoros kéregben, valamint a bazális ganglionokban helyezkednek el (Bares és Rektor, 2001; Basile *és mtsai.* 1994; Hamano *és mtsai.* 1997; Hultin *és mtsai.* 1996; Ikeda *és mtsai.* 1994; Rosahl és Knight, 1995).

ADHD-s betegeken kevés CNV vizsgálatot végeztek ezek eredményei egymásnak ellentmondanak. Nevezetesen, felnőtt ADHD vonatkozásában mindössze három olyan vizsgálatot találtunk, amelybe az ADHD klinikai diagnózisával rendelkező személyeket vontak be. Ezek közül az egyik (Dhar *és mtsai.* 2010) negatív eredménnyel zárult, azaz az ADHD-s betegek és kontroll személyek között csoportkülönbség nem volt kimutatható. Egy másik vizsgálat pozitív eredménnyel zárult, az ADHD-s beteg csoport a kontrollcsoporthoz képest szignifikáns amplitudó csökkenést mutatott (Mayer *és mtsai.* 2016). Végezetül, a harmadik vizsgálat „vegyes" eredményeket hozott: semleges érzelmi töltésű ingerek esetében a CNV amplitudóban szignifikáns csoportkülönbség nem volt kimutatható, miközben az ADHD-s csoport a Globális Mező Teljesítmény (Global Field Power) tekintetében a CNV paradigmában szignifikáns csökkenést mutatott (Meier *és mtsai.* 2012).

ADHD-s gyermekek és serdülők vonatkozásában az irodalom szintén egymással inkonzisztens eredményekről számol be. A CNV amplitudó tekintetében egyes tanulmányok szignfikáns növekedésről (Spronk *és mtsai.* 2008), míg más tanulmányok csökkenésről számoltak be (Albrecht *és mtsai.* 2013; Albrecht *és mtsai.* 2014; Banaschewski *és mtsai.* 2008). Továbbá egy vizsgálat (amely korrekciót végzett az autizmus spektrum zavarra való komorbiditására az ADHD-s csoportban), a CNV

amplitudó változásának hiányáról számolt be a komorbiditással nem rendelkező („csak” ADHDs) betegekben (Tye *és mtsai.* 2014).

Az anticipációs (CNV) feladathelyzet mellett az inger által vezérelt (stimulus driven) viselkedési válaszelőkészítési paradigma szintén alkalmazható arra, hogy a motoros válasz előkészítési folyamatok károsodását ADHD-s betegekben teszteljük. Bár a válasz-kapcsolt átlagolás (response-locked averaging, RLA) módszere lehetővé teszi, hogy az átlagolás során a motoros választ megelőző időablakra fókuszálva a válaszelőkészítési folyamatok neurofiziológiai korrelátumait körvonalazzuk, tudomásunk szerint ezt a megközelítést (RLA) az ADHD-s betegek vizsgálatában még nem alkalmazták. A disszertációban bemutatott első vizsgálatunk különbözik azoktól a korábbi ADHD vizsgálatoktól, amelyek a válasz-kapcsolt átlagolást használták (O'Connell *és mtsai.* 2012; Wiersema és Roeyers, 2009), mivel azokban a kutatás specifikus fókuszát a hibázási potenciálok képezték (azaz a válasz utáni szakaszt vizsgálták), a fentiekben leírt hibázási negativitás, és pozitivitás (ERN, Pe).

A korábbi kutatások tehát válasz-kapcsolt átlagolási technikát használva a (hibás) válasz utáni neurofiziológiai folyamatokat tanulmányozták. Azaz a válasz-előtti időperiódusban zajló folyamatokat nem vizsgálták (ez ebben az időszakban regisztrált jelent alapvonalként használva mintegy “kidobták”), míg mi a saját kutatásunkban erre fókuszáltunk.

1.11. A második vizsgálat irodalmi háttere

Mint korábban említettük az ADHD kialakulásával párhuzamosan zajló gyermekkori neurodevelopmentális folyamatok jelentős figyelmet kaptak az irodalomban (Shaw *és mtsai.* 2006; Spronk *és mtsai.* 2008; Vaidya, 2012). Ezzel szemben azokra a neurobiológiai folyamatokra viszonylag kevés figyelmet szenteltek, amelyek a felnőttkorban végbemenő változások alapját képezhetik. A korai neurodevelopmentális folyamatokat illetően a longitudinális strukturális MRI adatatok ADHD-s gyermekek esetében késleltetett érésről számolnak be számos agyi régióban, különösen a frontális kéregben (Gogtay *és mtsai.*

2002; Shaw *és mtsai.* 2007a). Az érési késés azonban fiatal felnőttkorra nagyrészt kiegyenlítődik (Shaw *és mtsai.* 2007a). Elképzelhető, hogy ezek a gyemek- és serdülőkori agyi morfológiai változások az agyi plaszticitási és tapasztalattól függő (experience-dependent) szinaptikus megerősítési mechanizmusok révén (Casey *és mtsai.* 2005; Whitford *és mtsai.* 2007) funkcionális változásokat eredményeznek. Ezért fontos lenne a serdülőkor után zajló neurofiziológiai változások vizsgálata is ADHD-s betegekben egészséges kontroll személyekkel összevetve. Az ADHD felnőttkori funkcionális neurobiológiai „fejlődési útvonalát" illetően egy nemrégiben közzétett áttekintő tanulmány (Franke *és mtsai.* 2018) mindössze egy kisebb, longitudinális EEG-vizsgálatról (Doehnert *és mtsai.* 2013) tesz említést. Ebben a vizsgálatban a szerzők csupán egyetlen eltérésről, a motoros válasz előkészitésével összefüggésben megjelenő ERP deficitről számoltak be (Doehnert *és mtsai.* 2013). Ez a vizsgálat azonban kis mintán alapult (ADHD n=11/kontroll n=12). Továbbá a bevont személyek átlagéletkora 10,9 év volt; ezenkívül a vizsgált személyek életkora az utánkövetés során is csak a fiatal felnőttkort foglalta magába (átlagéletkor=21,9 év).

Az ADHD szempontjából egyik leginkább releváns elektrofiziológiai mutató a fronto-centrális P3 ERP– komplex feladatokban leggyakrabban az ingert követő 300-450ms-os időablakban megjelenő pozitív irányú hullám -, amelyet fontos markernek tekintenek mind a viselkedési válaszgátlás (BRI) (Fallgatter *és mtsai.* 2005; Knezevic és Marinkovic, 2017; Randall és Smith, 2011), mind az idősödés (Rossini *és mtsai.* 2007) folyamatainak vizsgálatában. A P3 ERP általában a viselkedési válaszgátlási paradigmák NoGo feladathelyzetében jelenik meg számos agykérgi régióban, beleértve a frontális kérget, a pre-SMA-t, a motoros területet, a cingulumot, és az inferior parietális kérget (Albert *és mtsai.* 2013; Tamm *és mtsai.* 2002; Vara *és mtsai.* 2014). Mint fentebb áttekintettük, a viselkedési válaszgátlás (BRI) központi helyet foglal el a végrehajó működések tekintetében. Károsodása viselkedési diszkontrollhoz, és a fenntartott figyelem deficitjéhez vezet: ezek az ADHD fő tünetei között szerepelnek (Wodka *és mtsai.* 2007). A BRI fejlődése kora gyermekkorban kezdődik, és érése legalább 20-as évekig eltart (Jonkman, 2006; Tamm *és mtsai.* 2002).

A BRI hosszan elnyúló fejlődési változásával összhangban, a P3 komponens is elhúzódó fejlődést mutat a tipikusan fejlődő gyermekeknél. Gyermekkorban, kb. 6-7 éves korig, még nem figyelhető meg (9-10 éves korban jelenik meg), amit az „éretlen" választgátlási folyamat egyik jeleként értelmeztek (Jonkman, 2006). Egy másik tanulmány eredményei is arra utalnak, hogy a NoGo P3 csak viszonylag későn, 10 éves kor körül fejlődik ki (Okazaki *és mtsai.* 2004). Dinteren és munkatársai áttekintették és azonosították a fronto-centralis P3 amplitudójának fejlődési pályáját a gyermekkortól az időskorig (van Dinteren *és mtsai.* 2014). Eredményeik szerint a neurodevelopmentális „útvonal" egy kvadratikus görbével írható le. Először is, az óvodáskortól egészen a harmincas évekig, folyamatos amplitudó növekedés tapasztalható; ekkor az amplitudó eléri a maximumot egy utána következő platóval; majd az 50-es évek körül elkezd visszaesni, hanyatlani.

Mivel a fronto-centrális P3 két fontos forrása a frontális kéreg és a cinguláris régió, továbbá a P3 amplitudó szignifikánsan korrelál a komponens generálásában résztvevő frontális kéregterület térfogatával (Ford *és mtsai.* 2004), párhuzamot lehet húzni a P3 amplitudójának fokozatos, életkorral történő növekedése és a frontális kéreg hosszan tartó fejlődése között. Fontos kiemelni, hogy a viselkedési válaszgátlás markereként számontartott NoGo P3 tükrözi a megváltozott fejlődési érést ADHD-ban: a kutatások következetesen csökkent amplitudóval jelentkező NoGo P3-ról számolnak be ADHD-ban a tipikusan fejlődő gyermekekkel szemben 7–14 éves korban (Fallgatter *és mtsai.* 2004; Wiersema *és mtsai.* 2006).

A NoGo P3 ERP vizsgálatára irányuló korábbi tanulmányok csaknem kizárólag olyan viselkedési válaszgátlási feladatokat használtak, amelyek az affektív kontextust figyelmen kívül hagyták (legtöbbször semleges ingereket alkalmaztak). Nem vizsgálták, hogy a válaszgátlás folyamatát az ingerekből vagy a feladathelyzetből származó emocionális töltés, hogyan befolyásolja (egy egészséges személyeken végzett vizsgálat ebben a tekintetben kivételt képez (Albert *és mtsai.* 2013)). Ezek a vizsgálatok a végrehajtó működéseket elvont ("tiszta", pure) kognitív képességként konceptualizálták (Tsermentseli és Poland, 2016). Mint korábban a végrehajtó működések tárgyalása során jeleztük, az újabb elméleti modellek különbséget tesznek a „hideg" kognitív funkciók (elsősorban a figyelem,

munkamemória, tervezés és gátlás) és az érzelmeket és motivációt magában foglaló „forró” végrehajtó funkciók között (Zelazo és Carlson, 2012).

A végrehajtó funkciók differenciált, hideg és a forró komponenseként való szemléletének, döntő jelentősége van az ADHD neurodevelopmentális alapjait vizsgáló kutatások szempontjából, mivel a jelenlegi elképzelések szerint a károsodott érzelmi önszabályozás (Deficient Emotional Self-Regulation, DESR) az ADHD alapvető jellemzője (Barkley, 1997; Castellanos *és mtsai.* 2006; Surman *és mtsai.* 2013). Mindezek ellenére nem találtunk a felnőttkori ADHD irodalomban a P3 ERP fejlődési változásaira vonatkozóan olyan vizsgálatot, amely a P3 változásait érzelmi válaszgátlási feladat kontextusában elemezte. Második vizsgálatunkban a fenti hiány kitöltésére egy emocionális NoGo paradigmát használva a fronto-centrális P3 ERP-re összpontosítottunk az ADHD felnőttkori fejlődési változásai mögött álló neurobiológiai folyamatok feltérképezése céljából.

2. **CÉLKITŰZÉS**

A disszertációban bemutatott két vizsgálat célja olyan funkcionális neurobiológiai markerek vizsgálata volt, melyek elősegítik a károsodást mutató kognitív kontroll folyamatok mögött álló alapvető pszichofiziológiai és idegélettani mechanizmusok azonosítását felnőttkori ADHD-ban. A két vizsgálatban az ADHD-ban leírt kognitív kontroll deficit neurobiológiai alapjait a Braver által javasolt kettős kontroll mechanizmust (Braver,T.S. 2012) alapul véve elemeztük. Nevezetesen, kutatásunkban a motoros válasz előkészítését (response preparation; 1. vizsgálat), valamint a sikeres válaszgátlást (response execution) kísérő neurofiziológiai folyamatot tanulmányoztuk (2. vizsgálat). Feltevésünk szerint a vizsgálatban alkalmazott EEG módszer jelentős mértékben elősegítheti az ADHD hátterében álló neurális folyamatok pontos körvonalazását, mivel a sűrű elektródás, 128 csatornás mérőrendszer az elektrofiziológiai folyamatok nagy felbontású idő- és térbeli lokalizációját teszi lehetővé. A rendszer szimultán biztosítja az esetlegesen alkalmazott pszichofiziológiai paradigma alapjául szolgáló stimulus-prezentációt, a viselkedési válaszok mérését, valamint az agyi ERP biopotenciálok sokcsatornás nagy topográfiai felbontású regisztrálását.

2.1. Az első vizsgálat célkitűzése

Az első vizsgálatban, az ADHD neurobiológiai alapjaira fókuszáló szakirodalomban új megközelítésként, a viselkedési válasz előkészítési, azaz proaktív kontroll folyamat elemzése céljából a helyes válaszokat megelőző (response preceding) elektrofiziológiai aktivitást tanulmányoztuk a válasz-kapcsolt átlagolási technikát alkalmazva.

Előzetes irodalmi adatok alapján vizsgálatunk két célkitűzése a következő volt:

1) A választ megelőző agyi aktivitás, különösképpen a választ megelőző negativ feszültség eltolódások (RPNS), körvonalazása felnőtt ADHD-s betegekben, egészséges kontroll személyekhez viszonyítva.

2) Annak tisztázása, hogy vajon az ADHD-s betegeknél megjelenő RPNS változások összefüggést mutatnak-e potenciálisan fontos kovariánsokkal, beleértve: az ADHD pszichopatológiai magtüneteit (core psychopathological symptoms); a figyelem allokációjával és a végrehajtó működésekkel kapcsolatos neuropszichológiai mutatókat (Botvinick *és mtsai.* 2004); valamint a reakcióidő pillanatról pillanatra történő intraindividuális fluktuációját (ISV). Ez utóbbi változót azért vizsgáltuk, mert a szakirodalomban mind ADHD-ban szenvedő gyermekeknél mind pedig felnőtteknél számos feladathelyzetben szignifikánsan megnövekedett ISV-ről számolnak be (Bellgrove *és mtsai.* 2005; Castellanos *és mtsai.* 2005; Johnson *és mtsai.* 2008), amelyet válaszelőkészítési folyamatok deficitjével hoztak kapcsolatba (Suskauer *és mtsai.* 2008) (Tamm *és mtsai.* 2012).

2.2. A második vizsgálat célkitűzése

A második vizsgálat célja, a felnőttkori ADHD-ban végbemenő agyi fejlődési folyamatok körvonalazása volt eseménykapcsolt potenciálok (ERP) segítségével. Mint a vonatkozó irodalmi háttér ismertése során említettük, annak ellenére, hogy az ADHD egy olyan neurodevelopmentális betegség, amely az egész élettartamon keresztül átível, a kognitív funkciók deficitjeivel összefüggő neurobiológiai korrelátumok vizsgálata főként gyerek és serdülőkorban történt. Második vizsgálatunk specifikus célkitűzése a P3 kiváltott potenciál komponens életkorral összefüggő változásának vizsgálata volt felnőttkori ADHD-s betegekben, mivel számos irodalmi adat alapján a P3 érzékeny mutatója a viselkedési válaszgátlásnak valamint a kognitív folyamatok érésének és az öregedésnek.

3. MÓDSZEREK

3.1. Az első vizsgálat módszerei

Az első kutatásunkban a motoros válasz előkészítésének elektrofiziológiai alapjait vizsgáltuk felnőttkori ADHD-s betegeken és kontroll személyeken kiváltott potenciál módszerrel Go/NoGo feladathelyzetben. A vizsgálatot a regionális etikai bizottság jóváhagyásával végeztük (etikai engedély száma: 62-1/2013).

3.1.1. A vizsgálat résztvevői

A kutatásban összesen 62 vizsgálati személy vett részt: 33 ADHD-s és 29 egészséges kontroll. A kontroll személyeket egyénileg illesztettük a betegcsoport tagjaihoz nem, kor (+/- 5 év) és iskolai végzettség alapján. Az ADHD-s betegek a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Felnőttkori ADHD Ambulanciáján gondozott betegek közül kerültek ki folyamatosan, akik a beválasztási kritériumoknak megfelelt illetve beleegyező nyilatkozatot tett. Az alábbiakban felsoroljuk a beválasztási, illetve kizárási kritériumokat:

Beválasztási kritériumok - ADHD:

1. DSM-IV szerinti ADHD diagnózis
2. Életkor 18-65 év között
3. Beleegyező nyilatkozatot tett

Beválasztási kritériumok - kontrollok:

1. Negatív pszichiátriai anamnézis
2. Életkor 18-65 év között
3. SCL-90R skálán mért pontszám a klinikai tartomány alatt marad
4. Beleegyező nyilatkozatot tett

Kizárási kritériumok (mindkét csoport):

1. Mentális retardáció (IQ<90)
2. Alkohol vagy más pszichoaktív szer használata az EEG-t megelőző 24 órában
3. Benzodiazepin, vagy más antiepileptikum bevétele az elmúlt 24 órában
4. Súlyos neurológiai betegeség (pl. epilepszia vagy sclerosis multiplex)
5. Bármelyik szervrendszert érintő súlyos szomatikus betegség
6. Súlyos koponya trauma az anamnézisben

A diagnózist a kezelőorvos rögzítette egy félig strukturált interjún keresztül. A vizsgálatba bevont betegek a DSM-IV-TR kritérium rendszer szerinti ADHD kombinált altípusába tartoztak, azaz a Figyelmetlenség valamint a Hiperaktivitás/Impulzivitás dimenziók 9-9 tünetéből legalább 6-6 teljesült. A BNO diagnosztikai rendszer alapján a vizsgálatba bevont 33 ADHD beteg közül 10 személy (30,3%) rendelkezett komorbiditással, közülük egy betegnél két komorbiditás fordult elő. Nyolc ADHD-s betegnél (teljes minta 24,2% -a) hangulatzavar állt fent (7 esetben enyhe vagy közepes depressziós epizód; 1 esetben bipoláris rendellenesség). Kannabisz használat 1 betegnél (3%), szorongással összefüggő rendellenességek 2 betegnél (6%), kényszer betegség (OCD) 1 betegnél, továbbá nem meghatározható szorongásos megbetegedés 1 betegnél fordult elő. Ez utóbbi betegnél további komorbiditásként enyhe depressziós epizód szerepelt. A kontroll csoportot a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának egészségügyi és adminisztrációs munkakörben dolgozó munkatársai alkották.

3.1.2. Pszichopathológiai mérőskálák és neuropszichológiai tesztek

A pszichiátriai komorbiditás kontroll csoportban való kizárására az SCL-90R kérdőívet használtuk. Az SCL-90R önkitöltős 90 tételből álló kérdőívet alkalmaztuk, mely a pszichopatológia általános területeit méri fel (Derogatis, 1994).

A mérőeszköz alskálái: Szomatizáció, Kényszergondolatok és cselekvések, Interperszonális érzékenység, Depresszió, Szorongás, Ellenségesség, Fóbia, Paranoia és Pszichoticizmus (Derogatis és Cleary, 1977).

Az ADHD tünetek felmérésére a CAARS tesztet alkalmaztuk. A Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála - Önkitöltős változat (Conners és mtsai 1999) 66 tételből áll, ami a felnőttkori ADHD tüneteinek jelenlétét és súlyosságát méri tünetcsoportok szerint.

A vizsgálatban a DSM-IV ADHD tünetek alskála pontszámait használtuk, az alábbi négy alskálán: Figyelemzavar/Memóriaproblémák (továbbiakban: Figyelemzavar) Hiperaktivitás/Nyugtalanság (továbbiakban: Hiperaktivítás), Impulzivitás/Érzelmi labilitás (továbbiakban: Impulzivitás), és Problémák az önképpel (Conners, 1999; Erhardt *és mtsai.* 1999).

A végrehajtó funkciók és a konfliktuskezelés jellemzésére a Stroop szín-szó inkonrugencia feladatot (CWI) (Stroop, 1935) alkalmaztuk. A Stroop CWI felvételéhez a teszt papír-ceruza formáját használtuk (Golden, 1975). Ez a verzió három, egyenként100 tételből álló külön oldalt tartalmaz 5 oszlopra osztva, mindegyik oszlopban 20 tétellel. A vizsgált személyeknek az volt a feladatuk, hogy olyan gyorsan olvassák el 45 másodperc alatt a szín szavakat („reading condition”), amilyen gyorsan csak tudják.

A következő feladatban a színeket kellett megnevezni, legvégül pedig a szavak színét, anélkül, hogy elolvasnák a szavakat (miközben a szavak jelentése eltért a nyomtatás színétől, ezért ez a „szín-szó”, inkongruens feltételeket reprezentál „Color-Word” vagy „incongruence”condition). Jelen vizsgálatban a harmadik verzióra összpontosítottunk, a „szín-szó” inkongruencia hibaarányra, mivel a szakirodalmi adatok alapján ez a hibaarány jól elkülöníti az ADHD személyeket a kontrolloktól. A hiba arányokat a 45 másodperces periódusban nyert hibákból számoltuk ki, és százalékban adtuk meg. Továbbá a 100 inger befejezési idejét is rögzítettük további elemzés céljából.

A reakcióidő pillanatnyi ingadozásainak mérésére az egyénen belüli variabilitást használtuk, amely irodalmi adatok alapján a motoros válasz előkészítési folyamatokkal összefüggést mutat (Suskauer *és mtsai.* 2008). A megnövekedett ISV tükrözheti a válasz-előkészítés csökkent hatékonyságát a motoros válasz végrehajtása során (Rubia *és mtsai.* 2007). Az ISV-t a helyes Go válaszok esetén vizsgáltuk. A kutatás a Helsinki nyilatkozatnak megfelelően készült a helyi etikai bizottság jóváhagyása után. A kutatáshoz minden résztvevő írásos beleegyezést adott.

3.1.3. EEG felvétel és vizsgálati paradigma

Az EEG vizsgálat egy gyengén megvilágított helyiségben történt, a résztvevőket kb. 100 cm-re ültettük az inger prezentációra használt számítógép-monitortól. Az EEG-t 128-csatornás aktív elektródarendszer (BioSemi EEG készülék) segítségével regisztráltuk, 1024 Hz-es digitalizálás mellett. Vizsgálati paradigmaként a Conners Folyamatos Teljesítmény Tesztet (CPT) használtuk, amelyben a résztvevőknek minden egyes felvillanó betűre gombnyomással válaszolniuk kellett, kivéve akkor nem, ha a betű ismétlődött (Go/NoGo feladathelyzet). A vizsgálati személyeknek adott instrukció az volt, hogy a felvillanó ingerekre minél gyorsabban és pontosabban válaszoljanak. A felvillanó ingerek (betűk) a képernyőn 200-ms időtartamra jelentek meg. Összesen 256 ingert mutattunk be, a NoGo ingerek aránya 10% volt. Az ingerek közötti intervallum (ISI) véletlenszerűen változott 1350 és 1650-ms között, egyenletes eloszlást követve (átlag ISI = 1500 ms). A vizsgálati paradigmában alkalmazott Go/NoGo feladat teljes időtartama körülbelül 6 perc volt, előtte egy nyugalmi 3 perces EEG felvételt rögzítettünk.

3.1.4. EEG adatok előfeldolgozása

Az elektrofiziológiai adatok előszűréséhez az Electro-Magnetic Source Signal Imaging Suit (EMSE Suit) a szoftver 5.1 verzióját használtuk. A nyers EEG adatok szűrése a következőképpen történt: sávszűrőként egy IIR Butterworth-szűrőt (0,5 és 70 Hz között) alkalmaztunk, továbbá a hálózati zaj kiszűrésére egy Parks-McClellan stop-band notch

szűrőt (48 és 52 Hz között) használtunk. A szemmozgási műtermékekre való korrekciót valamint az alapvonal ingadozásokra történő harmadrendű polinominális szűrővel megvalósított szűrést követően a felvételeket egyenként, offline, manuálisan átvizsgáltuk. Ezt követően, a Statistical Analysis System (SAS) 9.4. verzióját használva elemeztük az EEG adatokat.

A feldolgozás során a standard 128 csatornás BioSemi rendszert alkalmaztuk (online forrás: http://www.biosemi.com/pics/cap_128_layout_medium.jpg), amelyben az elektródák „címkézése" négy 32-es blokkban történik; saját vizsgálatunkban az elektródák azonosítására az eredeti (ABCD) címkéket használtuk (pl: A12). Fő érdeklődésünket a motoros választ közvetlenül megelőző szakasz (-100–0ms) képezte. Az alapvonali korrekció 200ms pre-stimulus szakasz figyelembevételével történt. Hasonlóan Ries és Larkin megközelítéséhez (Ries és Larkin, 2013) a pre-stimulus alapvonalat használtuk, mivel egyrészt a fő érdeklődési területünket a választ megelőző agyi aktivitás képezte, másrészt feltételezhető, hogy a válasz előtti alapvonalra történő korrekció potenciálisan éppen a releváns jelet távolítaná el. A két csoport közötti különbség az elemzésekre felhasználható egyes-válasz („single-trial") EEG szakaszok (helyes Go válasz utáni szakaszok) száma statisztikailag szignifikánsan nem tért el a két csoport között (ANOVA F=0.6, df=1,61, p=0.44). Nevezetesen, a műtermékmentes szakaszokat tekintve a kontroll csoportban 174 (SD=4), ADHD csoportban pedig 171 (SD=18) elemzésekhez felhasználható egyes-válasz EEG szakasz állt rendelkezésre.

3.1.5. Statisztikai elemzés

3.1.5.1. Az első vizsgálat viselkedéses mutatói

A viselkedéses mutatók közül a reakcióidőt a centrális tendenciával (medián, átlag) továbbá az egyénen belüli variabilitással jellemeztük. Az ISV-t kétféle mutatóval vizsgáltuk. Egyik az egyénen belüli reakcióidő variabilitás (SD), amelyet korábbi vizsgálatokban gyakran használtak. A másik az egyénen belüli reakcióidő variációs koefficiense, vagy másképpen a relatív (%-os) SD, amelyet a reakcióidő szórásának (SD) és a reakcióidő átlagának a

hányadosaként fejeztünk ki, azaz SD/Mean. Az ISV kiszámításához a kontroll csoportban személyenként átlagosan 174 (SD=4), míg az ADHD-s csoportban 171 (SD=18) reakcióidő értéket használtunk.

A reakcióidő és a reakcióidő variabilitás mutatóinak elemzésére a kvantilis regressziós (Quantile Regression, QR) megközelítést használtuk. Ez a megközelítés - eltérően a hagyományosan használt ANOVA analízistől (amely a függő változó átlagát modellezi a prediktor változók függvényében) - a függő változó mediánját vagy egyéb kvantilis értékét modellezi. A QR módszer kevésbé érzékeny a „kiugró adatokra", mint a hagyományos legkisebb négyzetek módszerén alapuló regresszió (ordinal least-squares, OLS), és a változók közötti összefüggések átfogóbb elemzését teszi lehetővé (Bassett és Koenker, 1982). A QR analízis során a függő változó feltételes mediánját elemeztük. A csoport (ADHD, kontroll) független változóként szerepelt, míg az életkor és a nem kovariánsként.

Ezenkívül a reakcióidők esetében szintén QR elemzést végeztünk az alsó és felső kvartilis (25 és 75%-os percentilis érték) tekintetében annak tanulmányozására, hogy vajon a kontroll és ADHD személyek különböznek-e a gyors („elhamarkodott") és a „lassú" („megkésett") válaszok arányában. A Stroop CWI inkongruencia feladat százalékos pontosságát általánosított lineáris modell analízissel (Generalized Linear Model, GENMOD) elemeztük, mivel ez a mutató egy jobbra aszimmetrikus eloszlással rendelkezik (skewed distribution). A GENMOD módszer lehetővé teszi a nem normális eloszlást mutató változók vizsgálatát.

3.1.5.2. Motoros válasz előtti EEG aktivitás: agyi régiók (ROI), analízis-változók

fMRI és ERP forráslokalizációs adatok alapján a frontális agyterületeket, beleértve a bal, középvonali és jobb frontális régiókat jelöltük meg elsődleges érdeklődésre számottartó területekként („region of interest", ROI) (Cunnington *és mtsai.* 2002; Simmonds *és mtsai.* 2008; Ullsperger *és mtsai.* 2014). Továbbá tanulmányoztuk a centrális területeket is (bal, közép, jobb centrális), mivel ezek magukba foglalják az elsődleges motoros régiókat, melyeknek a működése közvetlenül a motoros parancsok előkészítésével kapcsolható össze

(Cunnington *és mtsai*. 2005). A 3. ábrán grafikusan is bemutatjuk azt a hat régiót (3 frontális és 3 centrális), amelyek adatait a statisztikai analizisek során elemeztük (forrás: Kakuszi *és mtsai*. 2016).

Mivel a standard BioSemi 128 csatornás elrendezés az elektródáinak túlnyomó többsége a hagyományos 5-20 rendszer (Oostenveld és Praamstra, 2001) elektródáival is átfed, a hagyományos BioSemi címkéken kívül az 5-20 rendszerbeli elektróda címkéket is megadjuk (amikor rendelkezésre állnak; lásd 2. ábra az Oostenveld és Praamstra, 2001 közleményben). Ezeket az alul feltüntetett listán négyzetes zárójelekkel [] jeleztük. Azokat az elektródahelyeket, amelyek az 5-20 elektródarendszerből hiányoznak a "[.]" szimbólummal jeleztük.

Ennek megfelelően az agyterületek, amelyekre analiziseinkben fókuszáltunk a következők voltak:

jobb frontális:
(C3[FFC4h]/C4[F4]/C5[FFC6h]/C6[F6]/C7[F8]/C8 [AF8]/
C9[.]/C10[AFF6H]/C11[FFC2h]/C12[F2]/C13[AFF4h]/C14[AF4h/C15[AFp4]/C16[Fp2]);

bal frontális
(C24[FFC1h]/C25[F1]/C26[AFF3h]/C27[AF3h]/C28[AFp3]/C29[Fp1]/C30[AF7]/C31[.]/
C32[AFF5h]/D3[FFC3h]/D4[F3]/D5[FFC5h]/D6[F5]/D7[F7]);

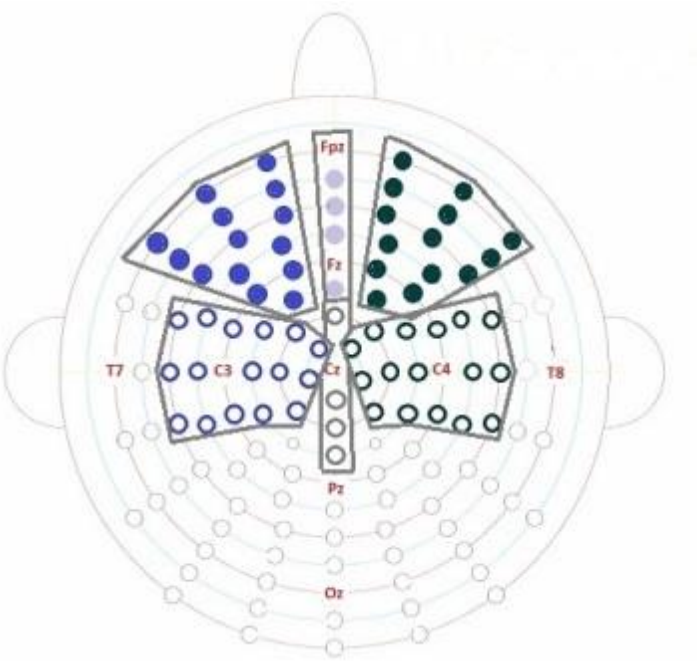
középvonali frontális : (C17[Fpz]/C18[.]/C19[AFz]/C20[.]/C21[Fz]/C22[.]);

jobb centrális
(B1[.]/B2[CCP2h]/B16[CP6]/B17[CP4]/B18[CCP4h]/B19[.]/B20[C2]/B21[.]/B22[C4]/
B23[.]/B24[C6]/B29[FC6]/B30[.]/B31[FC4]/B32[.]/C1[FCC2h]/C2[FC2]);

bal centrális
(D1[FCC1h]/D2[FC1]/D10[FC5]/D11[.]/D12[FC3]/D13[.]/D14[C1]/D15[.]/D16[CCP1h]/D17[.]/D18[.]/D19[C3]/D20[.]/D21[C5]/D26[CP5]/D27[CP3]/D28[CCP3h]);

és

középvonali centrális (A1[Cz]/A2[.]/A3[CPz]/A4[.]/C23[Pz]).



1. ábra. Az elemzésekben használt agyi régiók és elektróda-pozíciók vázlatos bemutatása (Kakuszi *és mtsai.* 2016. 1/a. ábra alapján).

3.1.5.3. Statisztikai modellek

A csoportkülönbségek (ADHD vs. Kontroll) elsődleges statisztikai elemzése a random regressziós hierarchikus lineáris modell analízisen alapult (HLM). A vizsgált időablakban (azaz a motoros választ megelőző 100ms-os szakasz) mért amplitudó értékek függő változóként szerepeltek a HLM modellben. A csoport, az időpont (mintavételi pont), és ezek interakciója független változóként szerepeltek; az életkort és a nemet kovariánsként használtuk. Külön analízist végeztünk minden agyrégióra (ROI), beleértve a bal, középvonali és a jobb oldali frontális és centrális területeket. A többszörös tesztelés következtében fellépő elsőfajú hiba növekedést („alpha inflation") Hochberg korrekcióval (Hochberg, 1988) korrigáltuk.

Azokban az agyi régiókban, amelyekben az elsődleges elemzések során a többszörös tesztelésre való korrekció után is szignifikáns csoportkülönbségeket találtunk további statisztikai elemzéseket végeztünk. Ezekkel azt teszteltük, hogy vajon a pszichopatológiai illetve a neuropszichológiai változók szignifikáns kovariánsként szerepelnek-e a választ megelőző agyi aktivítás megváltozásában ADHD-s személyeknél. A tesztelésbe bevont kovariánsok a következők voltak: a CAARS skála hiperaktivitás, impulzivitás és figyelmetlenség faktorai, valamint a %-os hibázási arány a Stroop CWI feladatban, továbbá az intraindividuális válaszreakciók időbeli variabilitását (ISV) jellemző variációs koefficiens (CV).

A csoportkülönbségre vonatkozó másodlagos elemzéseink során először részletesen megvizsgáltuk az RPNS skalp eloszlását a két csoportban, majd a csoportokat egymással összehasonlítottuk. Az összehasonlításokban – amelyeket a 128-as csatorna mindegyikére elvégeztünk – az elsőfajú hiba korrekciójára a téves találati arányra (False Discovery Rate, FDR) korrigált p-értékeket használtuk Benjamini és munkatársai módszerét használva (Benjamini *és mtsai.* 2001). Az elsőfajú hiba küszöbértéke alfa=0.05 volt. Kiegészítő elemzéseinkben megvizsgáltuk, hogy a gyógyszerelési státusz (igen=1/nem=0) figyelembe vétele befolyásolja-e az alapvető eredményeinket. A statisztikai elemzések során a SAS 9.4-es programcsomagot használtuk.

3.2. A második vizsgálat módszerei

A második vizsgálat fő célkitűzése a felnőttkori ADHD-ban történő agyi fejlődési folyamatok vizsgálata eseménykapcsolt potenciálok (ERP) segítségével. A fronto-centrális P3 komponensre fókuszálva, a célunk egyrészt az volt, hogy körvonalazzuk a P3 ERP fejlődési útvonalát ADHD-s betegekben egészséges kontrollokhoz viszonyítva, másrészt pedig, hogy megvizsgáljuk, hogy a fejlődési változások a viselkedési válaszgátlás változásaival összefüggést mutatnak-e. A vizsgálatban egy emocionális válaszgátlási paradigmát (Go/NoGo feladat) használtunk, amelyhez International Affective Picture System (IAPS) (Lang P.J. *és mtsai.* 2008) érzelmi töltéssel rendelkező és neutrális képeit alkalmaztuk. A vizsgálatot a regionális etikai bizottság jóváhagyásával végeztük etikai engedély száma: 62-2/2013. A vizsgálatba bevont személyek tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozatot (Informed Consent) írtak alá.

3.2.1. A vizsgálat résztvevői

Kutatásunkba 45 ADHD-s beteget (átlagéletkor=30.4 év, tartomány:18-59 év) és 41 egészséges kontroll személyt vontunk be (átlagéletkor=31.3 év, tartomány:18-59 év). A kontroll személyeket a betegcsoport tagjaihoz egyénileg illesztettük nem, kor (+/- 5 év) és iskolai végzettség alapján. Az ADHD-s betegek a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Felnőttkori ADHD Ambulanciáján gondozott betegek közül kerültek ki, folyamatosan, akik a beválasztási kritériumoknak megfeleltek. Az ADHD tünetek felmérésére a Conners Felnőtt ADHD Becslő Skálát alkalmaztuk (CAARS) (Conners, 1998; Conners, 1999; Erhardt *és mtsai.* 1999). A pszichiátriai komorbiditás kontroll csoportban való kizárásához az SCL-90R kérdőívet használtuk (Derogatis és Cleary, 1977). A vizsgálatba bevont betegek a DSM-IV-TR kritérium rendszere alapján az ADHD kombinált altípusába tartoztak. Az alábbiakban felsoroljuk a beválasztási, illetve kizárási kritériumokat.

Beválasztási kritériumok - ADHD:

1. DSM-IV szerinti ADHD diagnózis
2. Életkor 18-65 év között
3. Beleegyező nyilatkozatot tett

Beválasztási kritériumok - kontrollok:

1. Negatív pszichiátriai anamnézis
2. Életkor 18-65 év között
3. SCL-90R skálán mért pontszám a klinikai tartomány alatt marad
4. Beleegyező nyilatkozatot tett

Kizárási kritériumok (mindkét csoport):

1. Mentális retardáció (IQ<90)
2. Alkohol vagy más pszichoaktív szer használata az EEG-t megelőző 24 órában
3. Benzodiazepin, vagy más antiepileptikum bevétele az elmúlt 24 órában
4. Súlyos neurológiai betegeség (pl. epilepszia vagy sclerosis multiplex)
5. Bármelyik szervrendszert érintő súlyos szomatikus betegség
6. Súlyos koponya trauma az anamnézisben

3.2.2. Az EEG vizsgálatban használt ingerek és vizsgálati paradigma

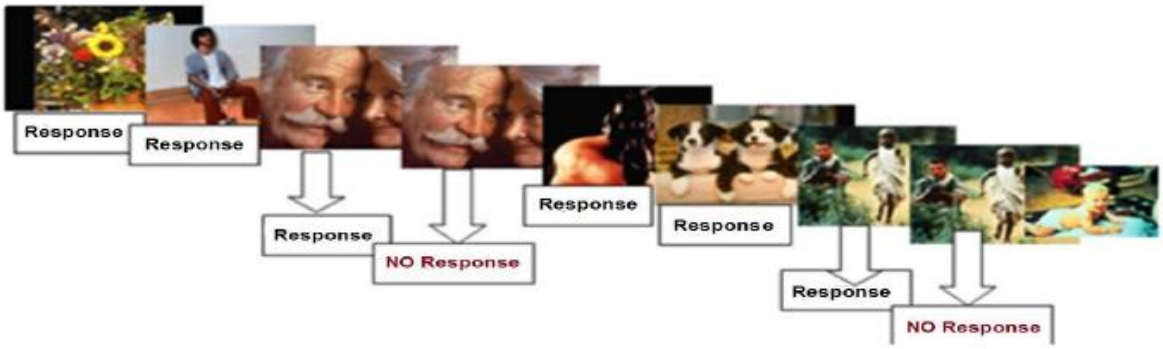
3.2.2.1. Ingerek

A vizsgálatban ingerként az érzelmi állapotokat (negatív, pozitív, semleges töltés) és szociális helyzeteket bemutató International Affective Picture System (IAPS) képeit használtuk. Az International Affective Picture System (IAPS) különböző érzelmek kiváltására alkalmas valós szociális helyzeteket ábrázoló fotók gyűjteménye (Lang P.J. *és mtsai.* 2008; Lang P.J., 2005). A gyűjtemény a szemantikus csoportok különböző skáláit foglalja magába: állatokat, ételeket, tárgyakat, közlekedési eszközöket, tájképeket és különböző szociális helyzeteket megjelenítő társas helyzeteket ábrázoló képeket tartalmaz.

Kifejlesztése közel húsz évvel ezelőtt kezdődött azzal a céllal, hogy összeállítsanak egy standard ingeranyagot az érzelmi és figyelmi folyamatok vizsgálatára. A gyűjteményt széles körben használják az érzelemkutatásban. A vonatkozó kézikönyv minden fotó esetében leírja a megítélések alapján az átlag-, és szórás értékét. Az IAPS elméleti hátterét a „kétfázisos motivációs rendszer" (Lang P.J. *és mtsai.* 2008; Lang P.J., 2005) adja, mely az érzelmi élményeket három dimenzió mentén irja le. Az első dimenzió a valencia, amely a kép láttán az érzelmi élmény kellemes vagy kellemetlen megjelenését írja le. A második dimenzió az arousal, amely az érzelem erősségét, intenzítását jelzi. A harmadik dimenzió a dominancia, amely a kontroll- vagy éppen a kontrollvesztettség érzése a bemutatott kép alapján.

3.2.2.2. Vizsgálati paradigma

A résztvevőket egy gyengén megvilágított helyiségben ültettük, kb. 100 cm-re a monitortól. Egy nyugalmi 3 perces EEG felvételt követően, ingerlési feladathelyzetként emocionális Go/NoGo paradigmát alkalmaztunk (4. ábra), amelyhez a fentebb ismertetett IAPS ingercsomag képeit használtuk, melyet a Presentation 13.0 szoftver segítségével (Neurobehavioral Systems, Inc. Albany, Kalifornia) jelenítettük meg. A résztvevőknek minden egyes képre válaszolniuk kellett egy billentyű lenyomásával, kivéve, ha az adott kép közvetlenül előtte már bemutatásra került. A ciklusidő 1400ms volt. A kép 800ms-ig volt látható a képernyőn, ezt egy 600ms-os interstimulus intervallum követte. Összesen 480 ingert mutattunk be, két blokkban, blokkonként 240 képet. A Go és NoGo feladatok valószínűsége 85% illetve 15% volt. A feladatban a gyorsaságot és a pontosságot azonos mértékben hangsúlyoztuk. Vizsgálatunkban a helyes válaszgátlás (gombnyomás visszatartása „NoGo" stimulusra) esetén az ingert megelőző 200ms-ot és az azt követő 800ms-os időszakaszt elemeztük.



4. ábra. A vizsgálatban használt „érzelmi Go/NoGo feladat” bemutatása. A résztvevő minden képre válaszol egy billentyű lenyomásával, kivéve, ha az adott kép közvetlenül előtte már bemutatásra került (Kakuszi *és mtsai*. 2020. 1. ábra alapján).

3.2.3. EEG felvétel és előfeldolgozás

Az EEG felvételek a második vizsgálatban is egy nagy denzitású 128-csatornás aktív elektródákon alapuló erősítő rendszer (BioSemi EEG készülék) alkalmazásával történtek. A mintavételezés frekvenciája 1024 Hz volt, a felvétel során használt sávszűrő tartománya pedig 0,5-70 Hz-ig terjedt. A vizsgálatok során egy standard BioSemi 128-elektródás „érzékelő-sapka” rendszert alkalmaztunk. Az EEG szakaszok előszűréséhez az Electro-Magnetic Source Signal Imaging Suit szoftvert (5.1 verzió) használtuk. Az EEG adatokhoz offline módon referenciaként az átlagos közös referencia pontot (common average potential) használtuk. Az adatok előszűrése hasonlóképpen történt, mint az első vizsgálatunkban: sávszűrőként egy IIR Butterworth-szűrőt (0,5 és 70 Hz között) alkalmaztunk, majd a hálózati zaj (48 és 52 Hz között) kiszűrésére egy Parks-McClellan stop-band notch szűrőt használtunk. A szemmozgási és pislogási műtermékekre valamint az alapvonal (baseline) ingadozásokra történő korrekciót követően a felvételeket egyenként, offline, manuálisan átvizsgáltuk. Az alapvonal ingadozások korrekciójához egy harmadrendű polinominális szűrőt alkalmaztunk. Ezt követően, a Statistical Analysis System (SAS) 9.4. verzióját használva elemeztük az EEG adatokat.

Az elemzésekhez kiválogatott szakaszokat vizuálisan szintén átvizsgáltuk, továbbá automatikus műtermék elnyomási (artifact rejection) kritériumot is alkalmaztunk. Nevezetesen, azokat az inger-kapcsolt (stimulus-locked) EEG szakaszokat, amelyekben az amplitudó meghaladta a $\pm$100μV értéket az átlagolásnál nem vettük figyelembe. Az inger-kapcsolt EEG szakaszokat 1000ms-os periódusokra (epoch) bontottuk, amely összeségében az egyes ingerek előtti 200ms-ot, továbbá az ingerek utáni 800ms-ot foglalták magukba. Az átlagoláshoz minimálisan szükséges egyéni válaszok száma 50 volt. Az elemzésekben csak a helyes viselkedési válaszokhoz tartozó EEG szakaszokat vizsgáltuk. A stimulus kapcsolt szegmenseket az alapvonalra korrigáltuk a válasz előtti 200ms-os időablak átlagát használva. Az átlagolt kiváltott válaszokat minden egyes személy esetében minden egyes érzelmi töltésű ingerre kiszámoltuk.

3.2.4. Statisztikai elemzés

3.2.4.1. Viselkedéses mutatók

A viselkedéses adatok (komissziós hibák aránya, reakcióidő) vizsgálatához ismétléses (repeated-measures) kovariancia elemzést használtunk (rANCOVA). Az elemzésben a függő változó a komissziós hibák aránya és a reakcióidő, míg a független változó a csoport (ADHD, kontroll; „between-subjects factor”) valamint az érzelmi töltés (pozitív, negatív, semleges; „within-subject factor”). Az életkort folytonos változóként használtuk a modellben. Annak érdekében, hogy az életkorral összefüggő lineáris és nemlineáris változásokat is tudjuk vizsgálni, az életkort lineáris és kvadratikus formában is használtuk a regressziós modellben. A csoport és az életkor közötti interakciót is vizsgáltuk. Továbbá teszteltük a csoport interakcióját az érzelmi valenciával (pozitív, negatív, semleges töltésű képek) valamint az életkorral.

3.2.4.2. NoGo P3 kiváltott válasz

A kapott átlagolt kiváltott válaszok áttekintése, valamint az előzetes irodalmi adatok (Knezevic és Marinkovic, 2017) alapján a frontális P3 komponens időablakát az inger megjelenése utáni 300–450ms-os időintervallumban határoztuk meg. Korábbi vizsgálathoz hasonlóan (DeSanctis P. *és mtsai.*2013) a statisztikai elemzés a random regressziós hierarchikus lineáris modellen (HLM) alapult (Bryk A.S. és Raudenbush S.W., 1992; Gibbons *és mtsai.* 1988). Az ERP amplitudó (mikrovolt) értékek - azaz a P3 komponens-időablak mintavételi pontjaiban mért értékek a frontális régióban (Fz és környező elektródák) - függő változóként szerepeltek az HLM modellben. A független változó a vizsgálati csoport (between-subjects factor) és az érzelmi valencia (within-subject factor) volt. Az idő (az inger megjelenéséhez viszonyított mintavételi időpont a komponens időablakában) az elemzésben „within-subject factor”-ként szerepelt. A mintavételi pontok között egy elsőrendű autoregressziós mozgó átlag korrelációs mátrixot definiáltunk a HLM modellben. Kovariánsként a nemet használtuk. A viselkedési adatok vizsgálatához hasonlóan, az elemzés során az életkort folytonos regresszorként használtuk. A HLM modellben a vizsgálati csoport, az emocionális valencia és az életkor közötti interakciós hatást is elemeztük. A vizsgálati csoport és az életkor közötti interakció elemzése segítette annak megválaszolását, hogy csoportok az életkor függvényében eltérő fejlődési útvonalat mutatnak-e.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az első vizsgálat eredményei

4.1.1. Demográfia, leíró statisztikák

Az első kutatásunkban szereplő vizsgálati csoportok legfőbb demográfiai és klinikai jellemzőit az 2. táblázatban foglaltuk össze. A vizsgálatban összesen 62 személy vett részt 33 kombinált típusú ADHD-s beteg (25 férfi és 8 nő, átlagéletkor: 31.6 év, SD: 12.1, átlagos iskolai évek száma: 15.1 év) és 29 egészséges kontroll személy (21 férfi és 8 nő, átlagéletkor: 32.9 év, SD: 12.8, átlagos iskolai évek száma:15.4 év). Az ADHD csoport szignifikánsan magasabb pontszámot ért el az SCL-90R skálán. A CAARS-on mért tüneti súlyosság pontszáma mind a négy alskála - Figyelemzavar, Hiperaktivitás, Impulzivitás és Problémák az önképpel – esetében az ADHD-s csoportban szignifikánsan magasabb volt a kontrollok pontszámánál. Továbbá, a Stroop CWI feladatban az ADHD személyek szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutattak, mint az egészséges kontrollok. Az ADHD mintában 33 személyből 12 (36.4%) nem részesült gyógyszeres kezelésben. Tizenegy beteg (33,3%) részesült metilfenidát kezelésben és 7 (21,2%) antidepresszánst kapott. A 33 beteg közül 3 (3,0%) egyidejűleg metilfenidát és antidepreszáns kezelésben is részesült. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan az EEG vizsgálat előtt a gyógyszeres kezelést felfüggesztettük.

2. táblázat. Az első vizsgálatban szereplő ADHD és kontroll csoport demográfiai és klinikai jellemzői.

Kategorikus változó N (%)	Kontroll (N=29)	ADHD (N=33)	Chi²,[e]	p
Demográfia				
Férfi, N (%)	21 (72.4%)	25 (75.8%)	0.09	0.76
Folytonos változók: átlag (SD)			**F[f]**	**p**
Életkor (év)	32.9 (12.8)	31.6 (12.1)	0.14	0.71
Iskolai évek száma	15.4 (2.1)	15.1 (2.7)	0.33	0.57
CAARS[a]				
Hiperaktivitás	10.9 (5.6)	19.9 (7.1)	27.75	0.0001
Impulzivitás	8.3 (4.7)	18.4 (7.0)	38.93	0.0001
Figyelemzavar	8.0 (5.9)	24.3 (6.4)	99.41	0.0001
Problémák az önképpel	4.1 (3.8)	10.6 (5.0)	29.82	0.0001
Stroop Teszt				
Stroop_CWI[b], % hiba	1.8 (2.5)	4.3 (5.9)	4.27	0.043
SCL-90R[c], összpontszám	20.9 (22.5)	79.8 (64.8)	21.40	0.0001
			Wald Chi²,[e]	**p**
Reakció idő (RT)				
Median (InterQuartile Limits[d])	459.5 (432.8-484.9)	433.1 (388.6-477.4)	4.46	0.035
Intra-individual variability (SD) of RT				
Median (InterQuartile Limits[d])	129.4 (100.9-164.5)	150.8 (109.6-188.2)	4.44	0.034

(Kakuszi *és mtsai*. 2016. 1. táblázat alapján.)

[a]: CAARS= Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS); Figyelemzavar, Hiperaktivitás, Impulzivitás és Problémák az önképpel faktorokon mért pontszám

[b]: Stroop CWI teszten mért %-os hibaarány

[c]: SCL-90R= The Symptom Checklist-90R

[d]: Az interkvartilis határokat a reakcióidő intraindividuális variabilitás (SD) eloszlásának a 25 és 75%-os percentilis pontjaiként definiáltuk

[e]: Chi-square test; f: ANOVA; ; g: Wald Chi^2

A kategoriális változókat Chi-négyzet próbával, a folytonos változókat pedig az általános lineáris modell (General Linear Model, GLM) alkalmazásával elemeztük.

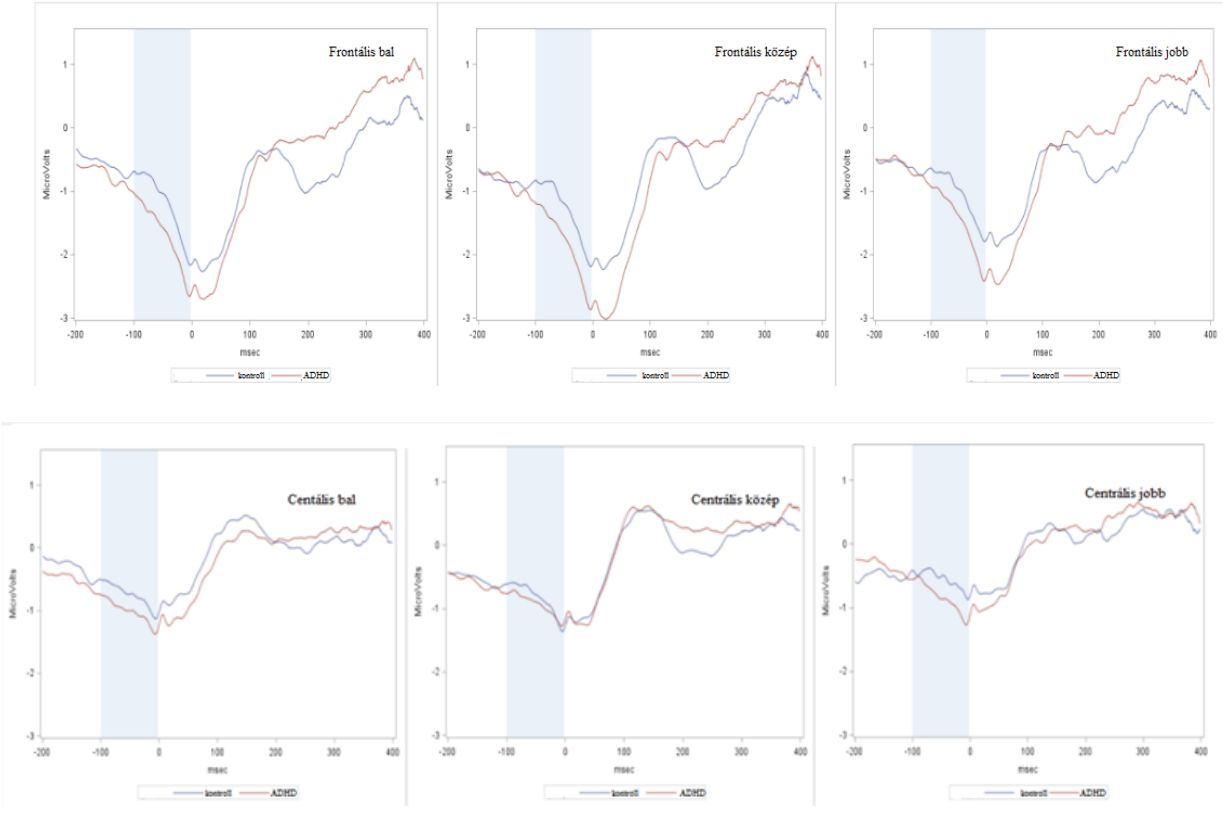
4.1.2. Viselkedéses mutatók

A kihagyási (omissziós) és a válaszgátlási (komissziós) hibák tekintetében mindkét csoport (ADHD, Kontroll) alacsony hibaarányt mutatott (<3%). Az alacsony hibaarány miatt a csoportok közti különbséget statisztikailag nem teszteltük. A válaszadás sebességének vizsgálata során a két csoport Go ingereket követő reakcióidő eloszlását hasonlítottuk össze a medián és az interkvartilis határok (azaz 25% és 75%-os percentilis) elemzésével. A reakcióidő tekintetében szignifikáns csoportkülönbségeket találtunk: a kontroll csoportban a medián reakcióidő, 459.5ms volt (interkvartilis határok: 25%=432.8 és 75%=484.9ms), míg az ADHD csoportban a medián 433.1ms (interkvartilis határok: 25%=388.6 és 75%=477.4ms) volt. A kvantilis regresszió elemzés statisztikailag szignifikáns csoportkülönbséget mutatott a medián reakcióidő (Wald Chi-négyzet teszt statisztika=4.46, df=1, p=0.035) és az alsó kvartilis tekintetében (Wald Chi-négyzet teszt statisztika=7.27, df=1, p=0.007). A gyorsabb reakcióidőn túlmenően az ADHD csoportban magasabb egyénen belüli reakcióidő variabilitást (medián intraindividuális SD=150.8ms) figyeltünk meg, mint a kontrollokban (medián intraindividuális SD=129.4ms); a különbség statisztikailag szignifikáns volt (Wald Chi-négyzet teszt statisztika=4.44, df=1, p=0.034). Az előbbihez hasonló eredményeket kaptunk akkor is, amikor az egyénen belüli reakcióidő variabilitást a variációs együtthatóval jellemeztük (Coefficient of Variation, CV): ez szintén szignifikánsan magasabb volt (Wald Chi-négyzet teszt statisztika= 4.77, df=1, p=0.029) az ADHD csoportban (medián CV=27%) a kontroll csoporthoz viszonyítva (medián CV=22%).

A Stroop CWI inkongruencia feladatban az ADHD személyeknél magasabb volt a hibaarány (átlag=4.3%, SD=5.9%), mint a kontrolloknál (átlag=1.8%, SD=2.5%); a különbség statisztikailag szignifikáns volt (F=10.1, df=1.61, p=0.0024). Ezenkívül az ADHD-s személyek 45 másodperc alatt szignifikánsan (ANOVA F=27.3, df=1.61, p<0.000) kevesebb feladatot fejeztek be (átlag=42.2, SD=10.2), mint a kontrollok (átlag= 51.6, SD=20.0). A teszt-tételekre fordított teljes időtartam vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség (F=0.41, df=1.61, p=0.53) az ADHD (átlag=113.7 mp, SD=28.5) és a kontroll személyek között (átlag=96.2 mp, SD=18.2).

4.1.3. Motoros választ megelőző agyi aktivitás

A választ megelőző ERP hullámformákban mutatkozó csoportkülönbségek illusztrálása céljából bemutatjuk a válaszhoz-kapcsolt (response-locked) kiváltott válaszok átlagait a frontális és a centrális agyterületeken (5. ábra). Mint az ábrán látható a motoros válasz kezdete előtt körülbelül 200ms-tól kezdve egy fokozatosan kialakuló negatív irányú feszültség eltolódás volt megfigyelhető a frontális területeken, amely a maximumát közvetlenül a motoros válasz kialakulása után érte el. Ez a választ megelőző agyi aktivítás hasonló hullámformát mutatott mind a két csoportban; az amplitudója viszont jelentősen nagyobb volt az ADHD-s betegcsoportban.



5. ábra. A motoros választ megelőző negatív potenciál változások (RPNS) csoportátlagai az ADHD és kontroll csoportban a frontális és centrális agyi régiókban (Kakuszi *és mtsai.* 2016. 1/b. ábra alapján). A válasz megjelenésének idejét 0 ms-al jelöltük. A szürke sáv jelzi a motoros választ megelőző időablakot (-100-0ms tartomány). Kék szín: kontroll csoport; piros szín: ADHD csoport.

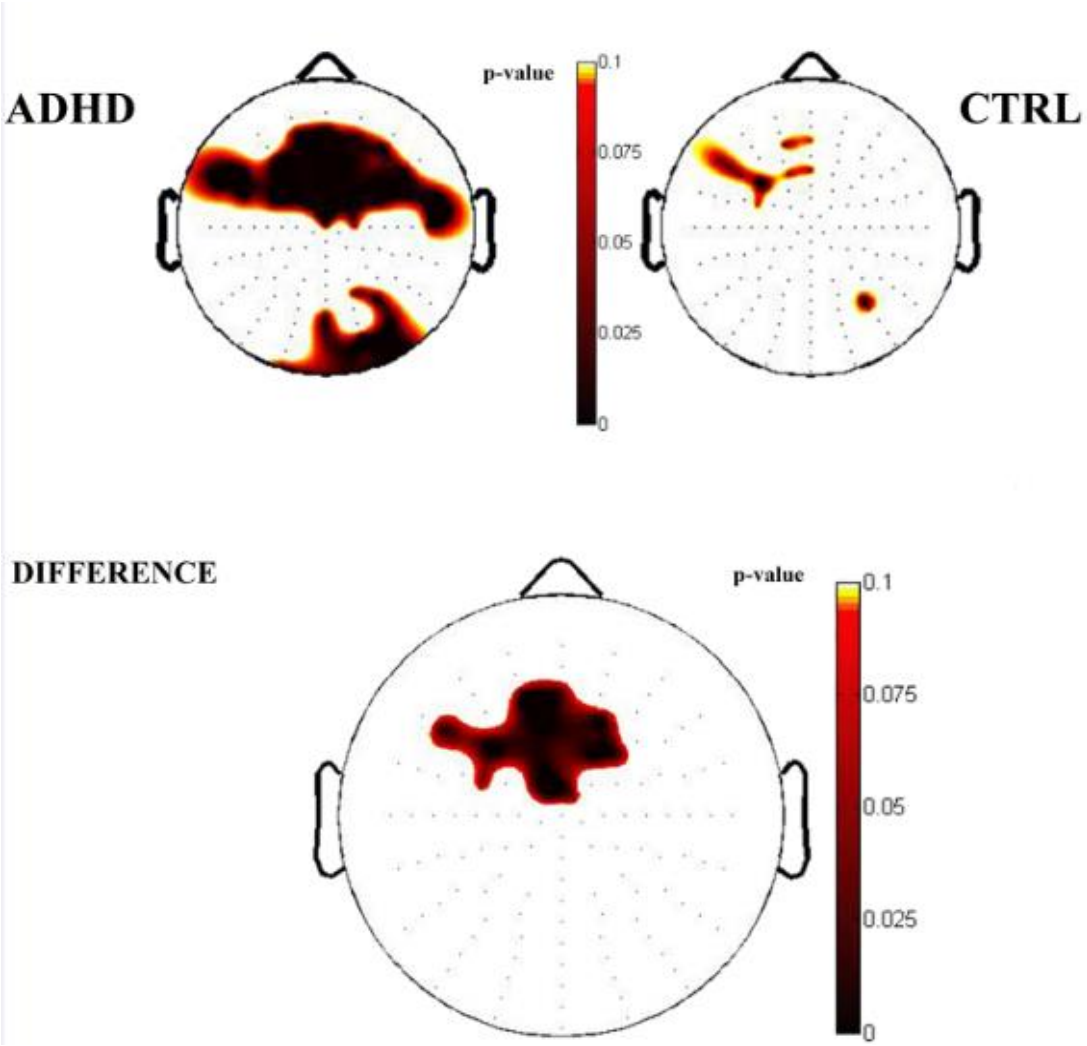
Számszerű eredményeinket a 3. táblázat foglalja össze. A táblázat adatai illusztrálják, hogy miközben az összes frontális régió felett szignifikáns csoportkülönbség volt detektálható, a centrális területeken nem volt különbség. A csoport különbségek a frontális területeken (bal oldali, középső, jobb oldali) a Hochberg korrekciót követően is statisztikailag szignifikánsak maradtak. A 3. táblázatban szereplő csoportátlagok jelzik az RPNS szignifikánsan nagyobb volt az összes frontális régióban az ADHD-s csoportban, mint a kontroll csoportban.

3. táblázat. Az RPNS amplitudó[b] csoportátlagai (becsült átlag és SE)[a,c] .

AGY-TERÜLET	LATERALIZÁCIÓ	RPNS amplitudó µV (S.E.)		Csoportkülönbség	
		KONTROLL	ADHD	F-statistic	p-value
FRONTÁLIS	bal	-1.2 (0.1)	-1.6 (0.1)	8.6	0.0047*
	közép	-1.4 (0.1)	-1.8 (0.1)	8.9	0.0042*
	jobb	-1.1 (0.1)	-1.5 (0.1)	5.6	0.021*
CENTRÁLIS	bal	-0.8 (0.2)	-1.0 (0.2)	1.5	0.220
	közép	-0.6 (0.2)	-0.8 (0.2)	1.5	0.230
	jobb	-0.9 (0.2)	-0.9 (0.2)	0.1	0.740

[a]: Random regressziós hiearchikus lineáris modell elemzés. Az elemzésben az RPNS amplitudó függő változóként, a diagnosztikai csoport valamint az idő, továbbá a csoport és idő interakciója független változóként szerepeltek.
Az életkor és a nem kovariánsként szerepelt. A csillaggal megjelölt értékek a Hochberg korrekció után is szignifikánsak maradtak.[b]: Az RPNS komponensre vonatkozó időablak: a motoros választ megelőző -100–0ms [c]: Az életkorral és a nemre korrigált RPNS amplitudó csoportátlag legkisebb négyzetes módszerrel becsült értéke, és a becslés standard hibája (SE). (Kakuszi *és mtsai.* 2016. 2. táblázat alapján.)

A 6. ábrán bemutatjuk a válasz megelőző agyi aktivítás (RPNS) 128 csatornán alapuló topográfiai térképét a két vizsgálati csoportban (az ábra felső része), valamint a topográfiai térképekre vonatkozó csoportkülönbséget (az ábra alsó része, Kakuszi *és mtsai*. 2016. 2. ábra alapján).



6. ábra. A motoros választ megelőző negatív potenciál változások (RPNS) topográfiai eloszlása az ADHD és kontroll csoportban és az eloszlások csoport különbsége. Az ábra felső részén a motoros választ megelőző negatív feszültség eltolódás (RPNS) topográfiai eloszlása látható az ADHD és kontroll csoportban. Az ábra alsó részén a csoport különbségére vonatkozó, téves pozitív találatra (False Discovery Rate, FDR) korrigált első fajú hiba statisztikai szignifikanciáját jelző p-érték topográfiai eloszlása látható.

A topográfiai térképet az RPNS hullám görbe alatti területe (Area Under the Curve, AUC) alapján állítottuk elő. A görbe alatti területet az RPNS időablakában (-100-0ms) számoltuk ki, az időablakon belüli mikrovolt amplitudó értékek alapján, úgy hogy az eredményt a 100ms-os időablakra normalizáltuk (ezért a feltüntetett amplitudó értékek az időablakon belüli átlagos amplitudót mutatják). Az ábra felső részén a színkódolás a statisztikai szignifikancia szintjét jelzi arra vonatkozóan, hogy az RPNS időablakában kialakuló negatív irányú feszültségeltolódás (azaz az AUC) egy adott régióban milyen mértékben (szignifikancia szinten) különbözik 0-tól. Az ábra alsó részére vonatkozó színkód azt jelzi, hogy a topográfiai térképek csoportkülönbsége egy adott agyterületen megközelíti-e ($p<0.1$), és ha igen, akkor milyen mértékben éri el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p<0.05$). Mint látható, a csoportkülönbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyul a bal dorzolaterális prefrontális területen és a fronto-centrális területen elsősorban a középső agyi régióban.

4.1.4. RPNS: összefüggés a Stroop hibázási aránnyal, a reakcióidő variabilitással és a tünet súlyossággal

További elemzésünk során azt vizsgáltuk, vajon a Stroop CWI feladat hibáinak száma valamint az egyénen belüli válaszidő pillanatnyi ingadozása és a CAARS teszt tüneti dimenziói hogyan függnek össze az RPNS amplitudójának nagyságával. Az előbbiekben felsorolt kovariáns változókra vonatkozó eredményeink szerint az RPNS amplitudója szignifikáns összefüggést mutat a Stroop CWI feladatban mért hibák számával továbbá, az egyénen belüli reakcióidők variabilitásával (ISV) valamint a CAARS hiperaktivitás és impulzivitás tünet dimenziókon mért súlyossággal. Nevezetesen, a többszörös összehasonlításra történő korrekció után (4. táblázat) az RPNS amplitudó és a CWI feladattal mért hibaszám valamint a hiperaktivitás súlyossága közötti összefüggés az összes frontális területen detektálható volt, míg az impulzivitással való asszociáció csak a bal frontális területeken maradt szignifikáns. Az összefüggés irányának a vizsgálata azt mutatta, hogy minél rosszabb a CWI teszten mutatott teljesítmény annál nagyobb az RPNS amplitudója az ADHD-ban szenvedő betegek között. Továbbá, minél nagyobb az egyes személyek intraindividuális variabilitása annál nagyobb az RPNS amplitudó nagysága.

Végezetül, azoknál az ADHD-s betegeknél, akiknél a hiperaktivitás súlyossága magasabb volt nagyobb RPNS amplitudó volt megfigyelhető, mint azoknál, akiknél a hiperaktivitás súlyossága alacsonyabb. Az összefüggések részletesebb vizsgálata céljából külön-külön meghatároztuk az RPNS amplitudóját a Stroop CWI teszten elért magas valamint alacsony hibázási arányokra; valamint a CAARS hiperaktivitás és impulzivitás dimenzióin mért magas és alacsony tünetsúlyossági értékekre; továbbá a magas és alacsony intraindividuális reakcióidő variabilitásra. A három kovariáns vonatkozásában a magas és alacsony értékeket a változó eloszlásának felső és alsó interkvartilisében (75% és 25%-os percentilis) jelöltük meg. A 4. táblázatban az RPNS amplitudókra vonatkozó regresszíós becslési eredményeinket is bemutatjuk a kovariánsok magas és alacsony értékei mellett (lásd mikrovolt értékek az „Alacsony" és „Magas" címkével megjelölt oszlopokban).

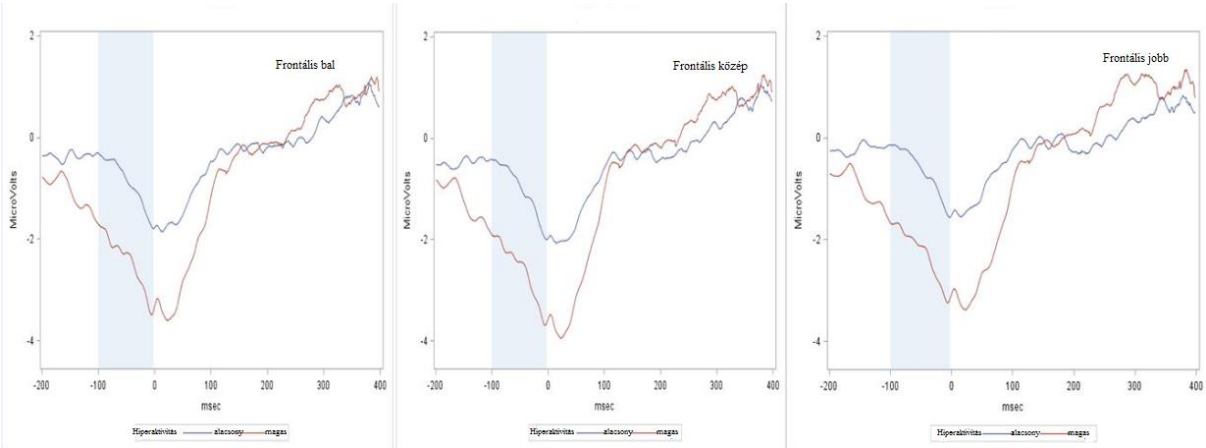
4. táblázat. RPNS amplitudó összefüggése a kovariánsokkal az ADHD-s csoportban [a,b]

Kovariánsok[c]	Bal Frontális µV (S.E.)				Közép Frontális µV (S.E.)				Jobb Frontális µV (S.E.)			
	Alacsony[d]	Magas[d]	F-stat	p	Alacsony[d]	Magas[d]	F-stat	p	Alacsony[d]	Magas[d]	F-stat	p
Stroop CWI	-1.2 (0.2)	-2.5 (0.3)	28.1	0.0001*	-1.4 (0.1)	-2.7 (0.2)	50.6	0.0001*	-1.2 (0.2)	-2.0 (0.2)	9.1	0.0055*
Hiperaktivitás	-0.3 (0.3)	-1.3 (0.1)	26.5	0.0001*	-0.4 (0.3)	-1.5 (0.1)	26.7	0.0001*	0.0 (0.3)	-1.2 (0.1)	29.8	0.0001*
Impulzivitás	-0.9 (0.3)	-1.5 (0.1)	8.0	0.008*	-1.2 (0.3)	-1.7(0.1)	4.4	0.044*	-0.9 (0.3)	-1.4 (0.1)	4.6	0.040*
Figyelemzavar	-1.5 (0.4)	-1.6 (0.2)	0.1	0.72	-1.8 (0.4)	-1.8 (0.2)	0.0	0.99	-1.0 (0.4)	-1.3 (0.2)	1.4	0.241
CV	-1.1 (0.1)	-2.2 (0.1)	28.4	0.0001*	-1.3 (0.1)	-2.3 (0.1)	27.9	0.0001*	-1.1 (0.1)	-1.8 (0.1)	13.4	0.001*

[a:]Az RPNS komponensre vonatkozó időablak: a motoros választ megelőző -100-0ms.
[b:]Random regressziós hierarchikus lineáris modell elemzés, amelybe bevonásra kerültek az alábbiakban megjelölt kovariánsok valamint az életkor és a nem mint korrekciós tényezők.
[c:]A kovariánsok a következők voltak: - a Stroop CWI teszten mutatott %-os hibaarány, - CAARS skála hiperaktivitás, impulzivitás és figyelemzavar faktorokon mért pontszám, - az ISV jellemzésére használt variációs koefficienst (Coefficient of Variation, CV) használtuk.
[d:]legkisebb négyzetes becslésen (Least-squares mean) alapuló várható amplitudóérték és annak standard hibája (SE) egy adott kovariáns esetén a kovariáns felső valamint alsó interkvartilis értékére (75% és 25%) becsülve (Kakuszi *és mtsai.* 2016. 3. táblázat alapján).

Az RPNS amplitudó és a CAARS hiperaktivitás faktor közötti asszociációt a HLM megközelítésen túl a dichotomizációs megközelítést (azaz alcsoportokra való bontást) használva is vizsgáltuk. Ennek során a CAARS hiperaktivitás tüneti súlyosága alapján magas vagy alacsony súlyosságú alcsoportokat képeztünk (7. ábra). A csoportosítás dichotomizációval történt: azokat a betegeket, akik a hiperaktivitás faktor súlyossági tartományának (0-36 pont) a középpontja (pontszám=18) alatt voltak, az „alacsony hiperaktivitás" csoportba soroltuk (n=16); azokat, akiknek a pontszáma elérte vagy meghaladta a középpontot (≥18), a „magas hiperaktivitás" csoportba soroltuk (n=17).

A különbség bemutatása céljából a kiváltott válaszok csoportátlagait külön-külön bemutatjuk azoknál az ADHD-s betegeknél, akik magas vagy alacsony tüneti súlyosságot mutattak a hiperaktivitás faktor vonatkozásában. (Kakuszi *és mtsai*. 2016. 3. ábra alapján.)



7. ábra. Kiváltott válaszok csoportátlag becslései a hiperaktivitás súlyosságának függvényében ADHD-s betegeknél. A válasz megjelenésének idejét 0ms-al jelöltük.
Az összefüggés irányát tekintve a hiperaktivitási tünetek súlyossága és az RPNS amplitudó nagysága között pozitív asszociáció mutatkozott, tehát a betegcsoporton belül a hiperaktívabb személyek nagyobb RPNS amplitudóval voltak jellemezhetőek a kevésbé hiperaktív ADHD-s személyekkel összehasonlítva.

4.1.5. Kiegészítő elemzések

Az intraindividuális reakció variabilitás különbözött a két csoportban (ADHD, Kontroll); ez befolyásolhatja azoknak a stimulus kapcsolt hatásoknak a „mérséklődését" amelyek a motoros választ közvetlenül megelőzték. Ezért kovariánsként az ISV-t valamint a CV-t is bevontuk a csoportkülönbség másodlagos elemzésébe. Az elsődleges elemzések eredményei a kovariánsok bevonása után is statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak. Továbbá, a kiegészítő elemzésekben megvizsgáltuk, hogy a gyógyszeres terápia befolyásolja-e az elsődleges elemzések során nyert főbb eredményeinket. Ennek érdekében a gyógyszerelési státuszt, mint dichotom változót (0 és 1 értékkel) kovariánsként bevontuk a statisztikai elemzésbe. A vizsgálatban szereplő 33 ADHD beteg közül 12-en (36.4%) nem szedtek gyógyszert (0 érték); 21 beteg (63.6%) gyógyszeres kezelésben részesült (1-es értékkel jelölve). Elemzésünk alapján a gyógyszeres kezelés nem befolyásolta a fő elemzésekben kapott eredményeket. További vizsgálatunk a stimuláns gyógyszerek potenciális befolyásoló szerepének vizsgálatára terjed ki. Ennek során szintén egy dichotom változót képeztünk (stimuláns gyógyszer nincs jelen/jelen van= 0/1), amelyet kovariánsként használtunk. Az eredmények azt mutatták, hogy ennek a kovariánsnak az elemzésbe történő bevonása sem módosította a fő eredményünket.

4.2. Második vizsgálat eredményei

4.2.1. Demográfia, leíró jellemzők

A második vizsgálatba 45 ADHD-s beteg és 41 egészséges kontroll került bevonásra. Átlagéletkor tekintetében az ADHD-s (30.4 év) és a kontroll csoport (31.3 év) csaknem teljesen megegyezett (5. táblázat). A férfiak aránya valamivel magasabb volt a kontrolloknál (75,6%), mint az ADHD-s betegeknél (71.1%); a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A vizsgált csoportok iskolai végzettség szerint sem mutattak szignifikáns különbséget: az ADHD-s csoportban 40%, a kontroll csoportban pedig 46.3% volt a felsőfokú iskolai végzettség aránya.

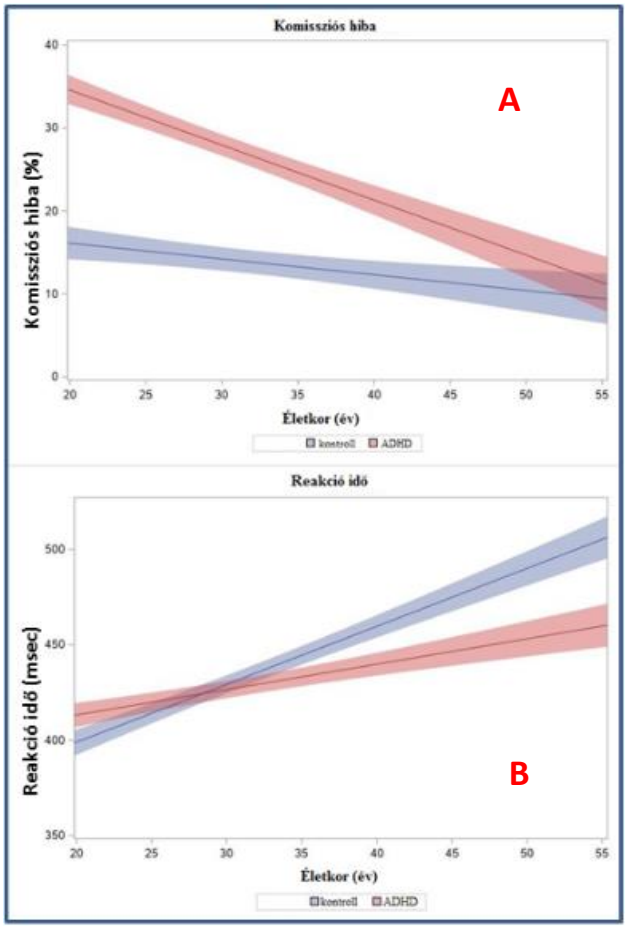
5. táblázat. A második vizsgálatban szereplő ADHD és kontroll csoport demográfiai és klinikai jellemzői.

	ADHD (n=45)	Kontroll (n=41)	Test statistic[a]	p-value
Kategoriális változók (%)			**Chi-square test**	
Férfi	71.1%	75.6%	0.2	0.64
Iskolai végzettség (felsőfokú)	40%	46.3%	1.2	0.56
Folytonos változók: átlag (SD)			**ANOVA (F)**	
Életkor (év)	30.4 (10.9)	31.3 (11.4)	0.2	0.69
CAARS				
Összpontszám	121.6 (23.6)	50.3 (25.7)	165.1	<.0001
Figyelemzavar	24.5 (6.6)	8.5 (6.6)	116.8	<.0001
Hiperaktivitás	20.2 (6.4)	11.1 (5.7)	43.8	<.0001
Impulzivitás	18.2 (7.3)	8.8 (4.5)	45.1	<.0001
Probléma az önképpel	10.8 (5.0)	4.2 (4.2)	39.1	<.0001

A két csoport szignifikánsan különbözött a tüneti súlyosságot jellemző CAARS pontszámokban: a betegek magasabb pontszámot értek el az összes alskálán. Az ADHD-s betegek a kombinált altípusba tartoztak. 45 beteg közül 12-nél (26.6%) volt komorbiditás a DSM-IV szerint. Az esetek többségében (45-ből 10 [22.2%]) a komorbiditás az affektív kórképbe tartozott. Nevezetesen, az affektív komorbiditás 8 depressziós esetet foglalt magába, míg a disztímia és a bipoláris zavar egy betegnél fordult elő. Továbbá egy betegnél OCD-t (rögeszmés-kényszeres rendellenesség) és Kannabisz használatot regisztráltunk. A 45 beteg közel fele (n=23, 51.1%) kapott stimuláns gyógyszert. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a vizsgálat előtt a gyógyszeres kezelést felfüggesztettük. (Kakuszi *és mtsai.* 2020. 1. táblázat alapján.)

4.2.2. Viselkedéses adatok az életkor függvényében

A komissziós hibák tekintetében a statisztikai elemzések szignifikáns csoport valamint lineáris életkori főhatást mutattak (az életkorra vonatkozó kvadratikus főhatás nem volt szignifikáns). A post-hoc elemzések egyrészt azt jelezték, hogy a komissziós hibák aránya szignifikánsan magasabb volt az ADHD-s betegeknél, mint a kontrolloknál; másrészt, hogy a hiba aránya az életkorral lineárisan csökkent mindkét csoportban. A statisztikai modellben az érzelmi valencia főhatása, valamint interakciója a csoporttal és az életkorral nem volt szignifikáns (p> 0,1). A komissziós hiba arány fejlődési útvonalát, amelyet lineáris regresszióval becsültünk, vonatkozó közleményünk alapján (Kakuszi *és mtsai.* 2020. 2. ábra) a 8/A ábrán (felső panell) mutatjuk be.



8. ábra. A második vizsgálatban mért viselkedéses adatok az életkor függvényében az ADHD és a kontroll csoportban.

A reakcióidő elemzése lineáris főhatást mutatott az életkorral, mint folytonos változóval ($F_{1,85}$=13,7, p=0,0004), de interakciós és kvadratikus hatást nem. A post-hoc elemzések azt jelezték, hogy a reakcióidő mindkét vizsgálati csoportban növekedett az életkorral. A reakcióidő lefutása az életkor függvényében a 8/B ábrán (alsó panel) látható.

A fentebb ismertett lineáris regressziós becslés mellett a komissziós hibákra és a reakcióidőkre vonatkozó adatokat életkor szerinti dichotom bontásban is elemeztük. Ehhez mindkét vizsgálati csoportban egy fiatalabb felnőtt (≤30 év) illetve középkorú (>30 év) életkor-kategóriát képeztünk. A komissziós hibákra vonatkozó eredményeinket a 6. táblázat bal oldali panelljében, az ingerek érzelmi valenciája szerinti bontásban foglaltuk össze.

6. táblázat. Komissziós hiba arány és reakcióidő életkor és emocionális kategoria szerint csoportosítva. (Kakuszi *és mtsai.* 2020. 2. táblázat alapján.)

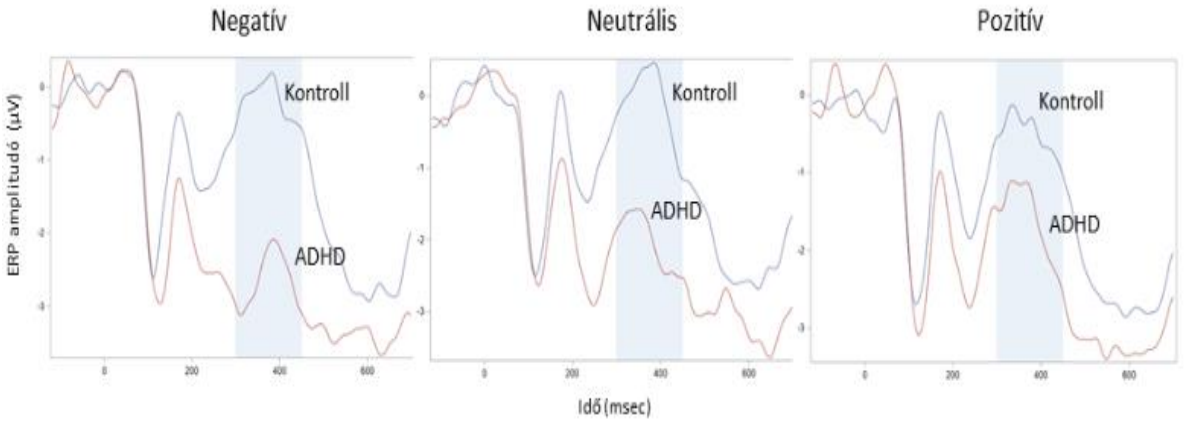
Csoportok életkor szerinti bontásban [A]	**Komissziós hiba** (%) átlag (SE)			**Reakcióidő /RT** (ms) átlag (SE)		
	POZ	NEU	NEG	POS	NEU	NEG
ADHD ≤30 év N=28	37% (4)	38% (3)	36% (4)	416.1 (13.4)	410.5 (12.8)	426.7 (13.8)
ADHD >30 év N=17	18% (5)	22% (4)	18% (5)	444.2 (16.8)	435.0 (16.2)	447.8 (17.4)
Diff. (≤30 vs. >30 év)	19% (6)	16% (6)	18% (6)	-27.4 (2.14)	-24.5 (2.06)	-21.1 (2.2)
F, p[B]	9.11, **0.0043**	6.24, **0.0164**	8.72, **0.0051**	1.62, 0.2095	1.42, 0.2406	0.90, 0.3490
Kontroll≤30 év N=27	20% (3)	19% (2)	17% (2)	413.4 (9.8)	410.2(10.1)	416.9 (10.8)
Kontroll >30 év N=14	15% (4)	8% (3)	9% (4)	470.5 (13.6)	467.1(14.0)	477.9 (14.9)
Diff. (<30 vs. >30 év)	5% (5)	11% (4)	8% (5)	-57.1 (16.8)	-56.9(1.73)	-61 (1.84)
F, p	0.74, 0.3949	7.07, **0.0113**	2.65, 0.1114	11.51, **0.0016**	10.82, **0.0021**	10.99, **0.0020**

[A]: A vizsgált csoportokat életkor szerinti bontásban (fiatalabb felnőtt [≤30 év] vs. középkorú [>30 év]) elemeztük. A komissziós hibákra és reakcióidőre vonatkozó életkori különbségeket ANOVA analízissel teszteltük. Az elemzéseket mindkét csoportban külön-külön elvégeztük a pozitív, neutrális, és negatív ingerekre. Az elemzésekben a komissziós hiba arány (%) valamint a reakcióidő függő változókként szerepeltek. A korcsoport (fiatalabb felnőtt vs. középkorú) független változó volt. [B:]A korcsoport szerinti szignifikáns (p<0.05) különbségeket félkövér fonttal kiemeltük.

Mint a táblázatban bemutatott adatok jelzik, a komissziós hibák tekintetében a középkorú ADHD csoportban (>30 év) a fiatalabb ADHD csoporthoz képest szignifikáns csökkenést láthatunk mindhárom érzelmi valencia esetén. A kontroll csoportban a komissziós hiba csökkenése csak a semleges valenciájú képekre volt statisztikailag szignifikáns. Hasonlóan a komissziós hibákhoz, a reakcióidőre vonatkozó eredményeket is elemeztük az életkor és az ingerek valenciája szerinti bontásban. Eredményeinket a 6. táblázat jobb oldali panelljében mutatjuk be. Mint látható, az életkor függvényében a reakcióidő mindkét csoportban, mindhárom emocionális valencia tekintetében numerikusan növekedett; a növekedés azonban statisztikailag szignifikánsnak csak a kontrollok esetében bizonyult.

4.2.3. NoGo P3 amplitudó: csoportkülönbségek, fejlődési útvonalak

A 9. ábrán mutatjuk be a P3 amplitudóra vonatkozó csoportkülönbségeket, „NoGo" helyzetben, negatív, semleges és pozitív emocionális valencia kategória bontásban. A P3 komponens időablakát az ábrán egy árnyékolt sávval jelöltük (300-450ms).



9. ábra. A kiváltott válaszok csoportátlagai az ADHD-s és kontroll csoportban „NoGo" helyzetben, negatív, semleges és pozitív emocionális valencia kategória szerinti bontásban (Kakuszi *és mtsai.* 2020. 3. ábra alapján). Az árnyékolt területek a P3 időablakát jelzik. A random-regressziós hierarchikus lineáris modell elemzés mindhárom érzelmi valencia vonatkozásában a P3 amplitudó szignifikáns csökkenését jelezte az ADHD-s csoportban a kontrollhoz képest (NEG p=0.0043; NEU p=0.038; POZ p =0.023).

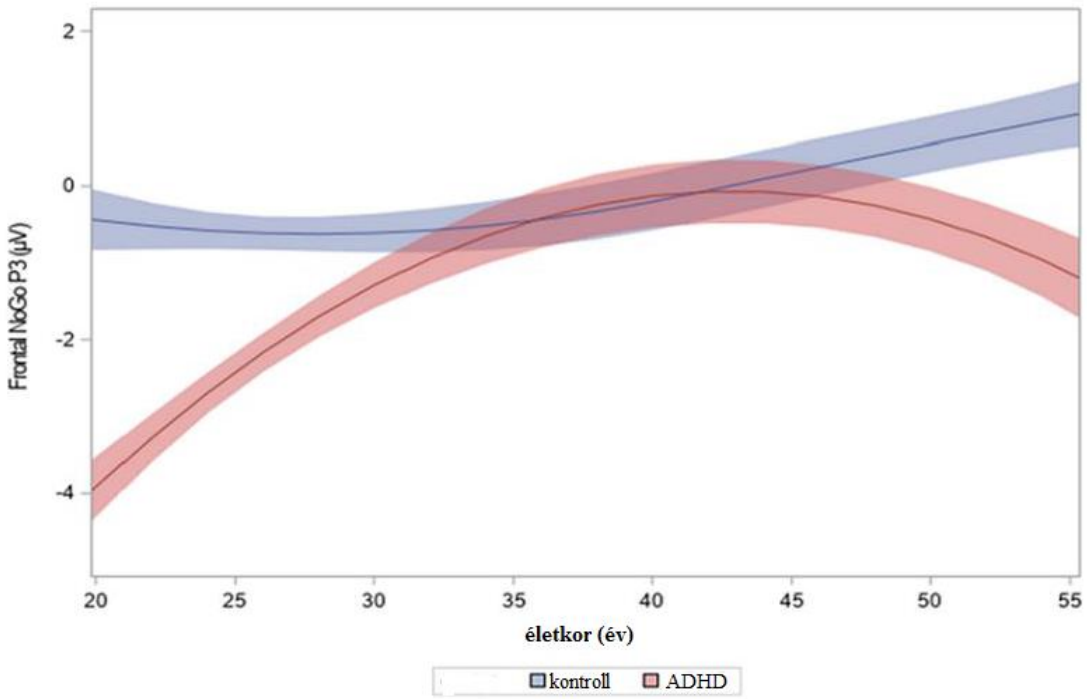
Mint az ábrán látható, a P3 komponens negatív irányba „tolódott” mindkét csoportnál, mindhárom valencia tekintetében. Ezt az „eltolódást” egy negatív irányú hullám, a frontális N2 hullám okozta, amely a vizuális inger-modalitás esetén gyakran megjelenik (Folstein és Van Petten C., 2008; Zordan *és mtsai.* 2008), különösen olyan vizsgálati paradigmákban, amelyek jelentős konfliktuskezelési erőfeszítést (effort) igényelnek (Donkers és van Boxtel, 2004; Gajewski *és mtsai.* 2008; Nieuwenhuis *és mtsai.* 2003).

A HLM elemzés szignifikáns csoport főhatást jelzett ($F_{1,85}$=6.15, p=0.015), valamint a csoport és az érzelmi valencia között interakciós hatást is mutatott ($F_{1,85}$=4.04, p=0.019). A P3 amplitudója a kontrollok esetében szignifikánsan nagyobb volt (azaz ADHD csoport P3 amplitudója kisebb pozitív kitérést mutat), amely legjobban a negatív ingerek esetén figyelhető meg (9. ábra). A csoport valamint az életkor közötti kettős (two-way) lineáris és kvadratikus interakciós hatás szintén szignifikánsnak bizonyult, jelezve, hogy a P3 amplitudója az életkor függvényében a két csoportban szignifikánsan különböző lineáris valamint kvadratikus fejlődési útvonalak szerint változik (lineáris $F_{1,85}$=5,08, p=0,027, kvadratikus $F_{1,85}$=5,24, p=0,0247). A hármas (three-way) interakcióban a csoport, az életkor valamint az érzelmi valencia közötti interakció nem volt szignifikáns (p> 0,1).

A két vizsgálati csoportban a P3 amplitudója az érzelmi valencia függvényében különbözően alakult. Nevezetesen, a csoport és az érzelmi valencia interakciójának post-hoc elemzése szignifikánsan alacsonyabb P3 amplitudót mutatott az ADHD csoportban a negatív valenciájú képeknél, mint a pozitív (t=-3.44, df=85, p =0.0009) vagy a semleges valenciájú képek esetén (t=-2.40, df=85, p=0.0187). A pozitív és semleges képek közötti különbség megközelítette, de nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (t=-1.62, df=85, p= 0.11). A kontroll csoportban a P3 amplitudó nem változott szignifikánsan az érzelmi valencia függvényében (p>0.1).

A csoport valamint az életkor közötti kettős (two-way) lineáris és kvadratikus interakciós hatás post-hoc elemzése azt jelezte, hogy az ADHD csoportban mind a lineáris, mind pedig a kvadratikus hatások elérték a statisztikai szignifikancia szintet (lineáris hatás t=2,47, df=85, p=0,0156, kvadratikus hatás t=-2,23, df=85, p=0,0286). Jelezve a P3 amplitudójának az életkor függvényében történő szignifikáns nemlineáris változását. A kontroll csoportban sem a lineáris, sem a kvadratikus hatás nem volt szignifikáns (p>0,1), azaz a P3 amplitudója a vizsgált életkori tartományban statisztikailag értelmezhető szisztematikus változást nem mutatott.

A 10. ábra a NoGo P3 amplitudó regressziós becsléseit (azaz a becsült kvadratikus regressziós függvényeket) mutatja a két csoportban az életkor függvényében az összes (negatív, pozitív, semleges) képre összevonva (Kakuszi *és mtsai.* 2020. 4. ábra alapján). A P3 amplitudó fejlődési útja jelentősen eltérő volt a betegek és a kontrollok között: az ADHD-s személyek szignifikáns amplitudó-csökkenést mutattak fiatalabb korban (≤ 30) a kontrollokhoz képest. Az amplitudó redukció mértéke csökkent a közepes életkori tartományban, de az életkor előrehaladtával ismét növekedni kezdett. Annak ellenére, hogy a kontrollok enyhe P3 növekedést mutattak az életkorral, a fent említett csoport különbségeket elsősorban az ADHD-csoport lényegesen kifejezettebb életkori változásai okozták.



10. ábra. A NoGo P3 amplitudójának alakulása az életkor függvényében az ADHD-s és az egészséges kontroll csoportban az összes emocionális stimulus esetén (negatív, pozitív, semleges képek).

A HLM elemzés a P3 amplitudó alakulásában csoport főhatást mutatott ($F_{1,85}$= 6,15, p=0,015), valamint a csoport és az életkor lineáris és kvadratikus interakcióját jelezte (lineáris $F_{1,85}$=5,08, p=0,027, kvadratikus $F_{1,85}$=5,24, p=0,0247). A kontroll csoportban sem a lineáris, sem pedig a kvadratikus regressziós hatások nem érték el a statisztikai szignifikancia szintjét, jelezve, hogy a P3 amplitudója nem változott szisztematikusan az életkorral. Az ADHD csoportban mind a lineáris, mind a kvadratikus hatás szignifikáns ($p<0.05$) volt, jelezve az életkorral való nemlineáris összefüggést. Az ábrán bemutatott életkori fejlődési útvonalak a P3 amplitudójának a HLM modellből származó lineáris és kvadratikus koefficienseken alapuló regressziós becslései. Az árnyékolt sávok a becslések standard hibáját mutatják.

5. MEGBESZÉLÉS

A jelen disszertációban ismertetett két vizsgálat célkitűzése olyan funkcionális neurobiológiai markerek vizsgálata volt ADHD-ban, amelyek elősegítik a károsodást mutató kognitív kontroll folyamatok mögött álló alapvető pszichofiziológiai és idegélettani mechanizmusok azonosítását.

5.1. Első vizsgálat megbeszélése

Tudomásunk szerint a motoros választ megelőző proaktív kontroll folyamat neurobiológiai megközelítéssel történő vizsgálatára felnőttkori ADHD-ban mindezidáig nem került sor. A dolgozatban bemutatott kutatásunk kiegészíti a korábbi tanulmányokat, amelyek a retroaktív adaptív kontroll (hibázással összefüggő korrekciós kontroll, pl. PES) folyamatának károsodását jelzik ADHD-ban. A viselkedési válasz előkészítésének vizsgálata során az RPNS-re mint a proaktív kontroll egy lehetséges elektrofiziológiai mutatójára fókuszáltunk. A proaktív kontroll folyamat a viselkedési választ megelőzően zajlik, és alapvető szerepet játszik a cselekvési alternatívák kiválasztásának folyamatában (Hikosaka és Isoda, 2010; Ullsperger és King, 2010).

Együttesen, a korábbi adatok (pl. csökkent PES, redukált ERN és Pe) valamint a jelen kutatásból származó eredményeink – miszerint a viselkedési választ megelőző ERP változások szorosan összefüggnek az impulzivitással és a hiperaktivitással – azt suggalják, hogy ezek a változások fontos szerepet játszanak az ADHD-ban tüneti szinten tapasztalható elhamarkodott viselkedéses válaszminták valamint ön-szabályozással kapcsolatos problémák kialakulásában. Eredményeink alapján az ADHD-ban szenvedő személyeknél a motoros választ megelőző RPNS amplitudó növekedést mutatott az egészséges kontrollokhoz képest. AZ RPNS növekedése régió specifikus, elsősorban a fronto-centrális agyterületekre korlátozódott. A szakirodalomban javasolt dimenzionális megközelítés, amelyet a DSM-5 rendszer is használ (Lahey *és mtsai.* 2005; Willcutt *és mtsai.* 2012) perspektívájából fontos kiemelni, hogy az RPNS nemcsak a diagnózis meglétével, hanem az ADHD tünetek klinikai tünetsúlyossággal is összefüggést mutatott.

5.1.1. Viselkedési választ megelőző agyi aktivitás ADHD-ban, proaktív kontroll

A viselkedési válasz előkészítésének korábbi vizsgálatai ADHD-ban elsősorban az előrejelző ingerek által kiváltott agyi folyamatok elemzését lehetővé tevő CNV (Contingent Negative Variation) paradigma segítségével történt. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei egymásnak ellentmondóak (Albrecht *és mtsai.* 2013; Banaschewski és Brandeis, 2007; Spronk *és mtsai.* 2008; Tye *és mtsai.* 2014). Ennek egyik oka lehet, hogy a bonyolultabb előrejelző ingerek használata a CNV paradigmában (összehasonlítva az egyszerű Go/Nogo feladattal, amit jelen kutatásban alkalmaztunk), a figyelmi szint megnövekedését eredményezi. Ez az ADHD-s betegek vizsgálati feladatba való jobb bevonásához vezethet. Ezt jelzik azok az irodalmi adatok, melyek szerint az ADHD-ban szenvedő betegek jobban teljesítenek olyan feladathelyzetekben, melyek aktív figyelmi fókuszt igényelnek, mint olyan helyzetekben, amelyekhez fenntartott figyelem szükséges (Sergeant *és mtsai.* 1999).

Gyerekeken végzett korábbi fMRI-kutatás eredményei arra utalnak, hogy a válasz előkészítésének vizsgálatához az egyszerű Go/NoGo paradigma (amelyet mi is használtunk), melyben a Go ingerek valószínűsége magas, hatékony eszköz mivel a figyelmi fókusz a Go eseményekre irányul, és ezáltal a feladat külső kognitív erőforrásokra, pl. munkamemóriára való igénye a minimálisra csökken (Suskauer *és mtsai.* 2008). Vizsgálatunk eredménye, nevezetesen az RPNS növekedése felnőttkori ADHD-ban, és a növekedés mértékének hiperaktivitással való összefüggése összhangban van egy serdülőkori ADHD-s személyeken végzett fMRI vizsgálat eredményeivel (Silk *és mtsai.* 2005), amely fokozott aktivációról számolt be a poszterior cinguláris és a felső középső pre-frontális területeken. A fokozott aktiváció megjelenik a mediális felső frontális területen, azaz abban az agyi régióban, amely összefüggésbe hozható ADHD-ban a hiperaktivitással (Sowell és mtsai.2003).

Elektrofiziológiai tanulmányok már több mint fél évszázaddal ezelőtt feltárták, hogy a mozgást megelőző periódusokat egy negatív irányú feszültségváltozás kíséri: ezt a feszültségváltozást készenléti potenciálnak nevezték el (Kornhuber és Deecke, 1965). A

készenléti potenciál az EEG-ben tipikusan a frontális és centrális területeken az akaratlagos mozgás kezdete előtt mutatható ki. A modern EEG forráslokalizációs vizsgálatokkal valamint képalkotó módszerekkel nyert eredmények alapján a készenléti potenciált a szakirodalomban azokkal az agyi régiókkal hozták összefüggésbe, amelyek közvetlenül részt vesznek a mozgás előkésztésében, például a pre-szupplementer motoros terület (pre-SMA), továbbá a hátsó mediális frontális kéreg (posterior medial frontal cortex).

A neurális aktiváció időbeli sorrendjét illetően Ullsperger és munkatársai feltételezik, hogy a viselkedéses válasz kiválasztásával és előkészítésével együttjáró információáramlás a pre-SMA-től halad a szupplementer motoros terület (SMA) irányába. Az az eredményünk, hogy az RPNS változások ADHD-ban régió-specificitást mutattak, valamint predominánsan a frontális területeken manifesztálódtak, konzisztens ezzel a feltevéssel. A készenléti potenciált azonban újabb kutatásokban nemcsak az akaratlagos mozgás előtt figyelték meg, hanem mind a külső ingerekre adott válaszok előtt mind az előre jelzett válaszfeladatokban (Cunnington *és mtsai.* 2002). Ezért elképzelhető, hogy a negatív irányba mutató feszültségváltozás, amelyet a motoros válasz kezdete előtt megfigyeltünk a készenléti potenciál egy megnyilvánulási formája (Cunnington *és mtsai.* 2002).

Hasonló eredményekről számolt be egy kombinált ERP fMRI vizsgálat, amelyben a mozgás előkészítése során az akaratlagos és az inger által vezérelt mozgások tekintetében jelentős átfedéseket találtak az aktivációs mintázatokban. Mindkét típusú mozgásra való felkészülés erőteljes aktivációval társult a mediális motoros agyterületeken, beleértve a pre-SMA-t, SMA-t valamint a rostral ACC-t. Ezenkívül, az aktiváció az ellenoldali motoros területen, a szuperior parietális és az inzuláris kéregterületen is megfigyelhető volt (Cunnington *és mtsai.* 2006). ERP bizonyítékok alapján Hughes és munkatársai (Hughes *és mtsai.* 2013) szintén megkérdőjelezték azt a nézetet, miszerint éles különbség van az akaratlagos és az inger által vezérelt cselekvési rendszerek között. Arra a következtetésre jutottak, hogy a mozgásra való közvetlen felkészülés csupán egy rendszer működésén keresztül valósul meg. Ez mind az akaratlagos mind az inger által vezérelt cselekvésekben egy közös, központi előkészítő mechanizmust biztosít.

Bár a motoros válasz előkészítésének pontos idegi mechanizmusa továbbra sem tisztázott, figyelemre méltó, hogy sejtszintű elektrofiziológiai vizsgálatok szerint a mozgások megkezdése előtt a készenléti potenciál lefutásához hasonlóan megkezdődik az idegsejtek aktivitásának fokozatos növekedése. Ennek fényében Schurger és munkatársai megjegyezték, hogy a mozgás kivitelezéséhez szükséges „idegi döntés" akkor következik be, mikor a neurális aktivitás egy küszöbértéket átlép (Schurger *és mtsai.* 2012). Elképzelhető, hogy a nagyobb RPNS amplitudó és az RPNS válasz gyorsabb kialakulása következtében az ADHD-s betegeknél ennek a küszöbértéknek az átlépése gyorsabban és nagyobb valószínűséggel történik. Ez viszont fokozott reakciókészséget és gyorsabb válaszreakciókat eredményezhet, amely a gyorsabb enkódolási és/vagy a motoros előkészítési valamint válasz végrehajtási folyamatok következményeként jön létre (melyet gyerekeknél leírtak) (Salum *és mtsai.* 2014). Mivel a fokozott reakciókészséget és gyorsabb válaszreakciókat az ADHD klinikai tüneti manifesztációjának fontos részeként tekintik, további tanulmányokra van szükség annak elemzésére, hogy ezek neurális szinten milyen módon kapcsolódnak a vizsgálatunkban megfigyelt RPNS aktivitás fokozódásához.

5.1.2. Viselkedési választ megelőző agyi aktivitás (RPNS) összefüggése az ADHD tünet súlyossággal, a Stroop hibázási aránnyal és a reakcióidő variabilitással.

A folytonos eloszlású CAARS alskála értékek használatával az ADHD tüneti súlyossága és a betegcsoportban mért neurofiziológiai eltérések között asszociációkat találtunk. Nevezetesen, az RPNS amplitudója statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott az ADHD két fő pszichopatológiai dimenzióján (hiperaktivitás, impulzivitás) mért súlyossággal. Továbbá, az ADHD csoportban megfigyelhető RPNS változások kapcsolatban álltak a figyelmi rendszer és a végrehajtó funkciók vizsgálatára használt Stroop CWI feladattal.

A korábbi kutatások eredményeivel összhangban (Tamm *és mtsai.* 2012; Tye *és mtsai.* 2014) ADHD-ban szignifikánsan megnövekedett intraindividuális reakcióidő variabilitást találtunk a kontrollokhoz képest. A megnövekedett ISV-t az irodalomban kapcsolatba hozták a választ megelőző agyi aktivitással: a megnövekedett ISV nagyobb negatív

feszültség eltolódással jár együtt. Rubia és munkatársai vizsgálatának eredményei alapján a válasz előkészítési folyamatok nem hatékonyak azoknál az ADHD-s betegeknél, akiknél megnövekedett ISV tapasztalható (Rubia *és mtsai.* 2007). Eredményeink szerint a magasabb ISV megnövekedett ERP amplitudóval társul. Ez összhangban van azokkal az fMRI eredményekkel amelyek azt mutatják, hogy tipikusan fejlődő gyermekeknél a magasabb ISV prefrontális ideghálózatok fokozott aktivitásával jár.

5.1.3. Az eredmények értelmezése a C-E Modell összefüggéseiben

Eredményeinket a kognitív energetikai (C-E) modell összefüggésében is értelmezhetjük (Sergeant, 2000; Sergeant, 2005). A modell alapján, az ADHD-ban megfigyelt deficitek három energetikai tényező - arousal, aktiváció, erőfeszítés - diszfunkcionális működésével függnek össze. Ezek közül kettő, az aktiváció és bizonyos mértékben az erőfeszítés, az ADHD szempontjából, különösen releváns. A modell szerint a megnövekedett aktiváció tónusos fiziológiai válaszkészséget eredményez, mely az ADHD-s betegeknél a Go/NoGo feladatokban várhatóan a hibák megnövekedéséhez vezet. A C-E modell predikciója alapján az ingerek gyors prezentálása (hasonlóan, mint vizsgálatunkban, ahol az ISI kb. 1 másodperc volt) megváltoztatja a személy energetikai állapotát. Ez túlzott arousalt és túlzott aktivációt válthat ki, amelyet elektrofiziológiai vizsgálatokban az RPNS növekedése, valamint az fMRI vizsgálatokban a megnövekedett aktiváció tükrözhet (van der Meere *és mtsai.* 1992).

5.1.4. Az első vizsgálat korlátai

Az első vizsgálat korlátai között szerepel, hogy a NoGo ingerek valószínűsége alacsony volt; ennek következtében a komissziós hibákat nem tudtuk megvizsgálni a NoGo válaszok esetén. Azonban egy korábbi fMRI vizsgálattal (Suskauer *és mtsai.* 2008) összhangban a Go ingerek magas aránya lehetővé tette, hogy a habituális válaszokat vizsgáljuk, valamint a Go helyzetre jobban fókuszáljunk. Emellett, a változó hosszúságú interstimulus intervallum, amelyet a vizsgálatban alkalmaztuk, nem biztos, hogy optimális megközelítés, mivel az inger megjelenítés variabilitása (jittering) egy irodalmi beszámoló alapján ADHD-

s gyerekeknél a viselkedési válasz kontrollját javította (Ryan *és mtsai.* 2010). További limitációja a vizsgálatnak, hogy a vizsgált betegcsoport majdnem kétharmada gyógyszerszedésben részesült. Így – bár az eredményeink azt jelezték, hogy a gyógyszerszedésben részesülő és nem részesülő betegek között nem volt szignifikáns különbség a választ megelőző EEG aktivitás növekedése tekintetében – a gyógyszerhatások vizsgálatára további kutatások szükségesek. Végezetül, a betegmintánk csak az ADHD kombinált típusába tartozó betegeket foglalta magába. Ebben a vonatkozásban azonban érdemes megjegyezni, hogy ez az altípus képviseli a DSM-IV diagnosztikai rendszerben a betegség legelterjedtebb formáját, amely viszont eredményeink klinikai relevanciáját növeli.

5.2. Második vizsgálat megbeszélése

Mint korábban említettük, annak ellenére, hogy az ADHD egy olyan neurodevelopmentális betegség, amely az egész élettartamon keresztül átível, a kognitív funkciók változásaival összefüggő neurobiológiai korrelátumok vizsgálata főként gyerek- és serdülőkorban történt. Második vizsgálatunk specifikus célkitűzése a felnőttkori ADHD agyi fejlődési folyamatának tanulmányozása volt eseménykapcsolt potenciálok segítségével. Az agyi fejlődés folyamatának az életkorral való változását egy fontos elektrofiziológiai mutató, a P3 kiváltott válasz komponensen keresztül vizsgáltuk.

5.2.1. P3 neurodevelopmentális „útvonala”

Eredményeink a fronto-centrális NoGo P3 fiatal felnőttkorban történő késleltetett „érését”, és „későbbre tolódott” fejlődési útvonalát jelzik az ADHD-ban szenvedő betegeknél az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A P3 komponens amplitudójában mutatkozó csoportkülönbség az életkor függvényében a középkorú élettartományig csökkent; ez a csökkenő tendencia azonban csak egy bizonyos életkori sávra korlátozódott, amelyen túl a különbség az életkor további növekedésével ismét növekedni kezdett.

A P3 amplitudó redukciójának életkorral történő csökkenését illetően megállapításaink hasonlóak az életkorral kapcsolatos változásokat vizsgáló MRI vizsgálatok eredményeihez,

amelyek az agyi strukturák fiatal felnőttkorban történő kompenzációs érési folyamatát mutatják felnőttkori ADHD-ban. Nevezetesen, a korai neurodevelopmentalis fejlődési folyamatokra vonatkozóan nyert longitudinális strukturális-MRI adatok azt mutatják, hogy az ADHD-s gyermekek esetében számos agyi régióban, különösen a frontális kéregben késleltetett agyi fejlődési/érési folyamat figyelhető meg (Gogtay és mtsai. 2002; Shaw etal. 2007; Shaw és mtsai. 2012).

Ennek az agyi „késleltetett érésnek" a jelentős része - azaz a késés kompenzációja - áttolódik a fiatal felnőttkor kezdetére. Az ide vonatkozó felnőttkori agyi fejlődési változásokat leíró adatokat két MRI meta-analízis nyújtja (Frodl és Skokauskas, 2012; Nakao és mtsai. 2011). Strukturális MRI mérések alapján ezek a meta-analízisek egybehangzó adatokat szolgáltattak arra, hogy az életkorhoz kapcsolódó agyi fejlődési eltérések csökkentek a felnőttkori ADHD-ban. Egy nemrégiben közzétett keresztmetszeti strukturális MRI tanulmány (Onnink és mtsai. 2014), amely az agyi volumetriás mutatókat vizsgálta felnőtt ADHD betegeknél arra a következtetésre jutott, hogy ADHD-s betegek és a kontroll személyek agyi fejlődésében mutatkozó különbségek felnőttkorban nagyrészt normalizálódnak (Onnink és mtsai., 2014). Hoogman és társai nagy keresztmetszeti strukturális MRI vizsgálata támogatta a "késleltetett agyi érési folyamat elméletét ADHD-ban" (Hoogman és mtsai. 2017).

A fenti strukturális MRI-adatokkal összhangban eredményeink arra utalnak, hogy az ADHD-ban tapasztalható neurodevelopmentális eltérések felnőttkorban történő „normalizációja" a neurofiziológiai mutatók szintjén is megjelenik. Mivel kimutatták, hogy a frontális kéreg térfogata korrelál a P3 amplitudójával (Ford és mtsai.2004), eredményeink összhangban állnak azzal a feltételezéssel, hogy ADHD-ban a frontális kéreg késői fejlődése figyelhető meg.

A P3 komponens életkori változásairól nyert adataink részben összhangban állnak Halperin és Schulz (HS) neurodevelopmentalis modelljével (Halperin és Schulz, 2006), amely azt feltételezi, hogy az ADHD etiológiájában valamint az ADHD-ból való „kigyógyulásban" részben különböző neurális és kognitív mechanizmusok játszanak szerepet. A modell

feltételezi, hogy amilyen mértékben a prefrontális kéreg fejlődése képes kompenzálni a korai neurális deficiteket, olyan mértékű életkori javulás következik be az ADHD tüneteiben felnőttkorban. Bár részben összhangban van a H-S modellel, az az eredményünk, hogy a P3 redukciója az ADHD-s csoportban a kontroll csoporthoz képest bizonyos korosztályra korlátozódott túlmutat a modellben feltételezett kompenzációs folyamatokon.

Nevezetesen, a P3 neurodevelopmentális „fejlődési útvonalát" tekintve az ADHD csoportban a felnőttkor „közepétől" kezdődően a P3 amplitudó csökkenését tapasztaltuk. Mivel fronto-centrális NoGo P3 tükrözi a frontális agyterületek működését (amelyek késleltetett érést mutatnak az ADHD-ban) megállapításaink összhangban állnak az „utolsónak be, elsőnek ki" (legkésőbb érő, legkorábban hanyatló; last in, first out) hipotézissel (Douaud és mtsai., 2014; Raz, 2005), amely az emberi agy fejlődésének és öregedésének „tükörszimmetrikus" mintázatára utal. E szerint a hipotézis szerint (Douaud és mtsai., 2014) „az agyi hanyatláshoz kapcsolódó események sorozata az agyi fejlődéshez kapcsolódó események sorozatához képest fordított sorrendiséget mutat, azaz azok az agyi régiók, amelyekről feltételezik, hogy mind ontogenetikusan, mind filogenetikusan viszonylag későn fejlődnek ki,viszonylag korán degenerálódnak" (Hill és mtsai. 2010; Raz és mtsai. 2005; Reisberg és mtsai. 2002). Tehát eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy az ADHD - legalábbis azokban a betegekben, akiknek a tünetei felnőttkorban is megmaradnak - nemcsak késleltetett fejlődési útvonallal jár együtt, hanem viszonylag korai életkori romlással is, legalábbis a neurofiziológiai működések egyes területein.

5.2.2. NoGo P3: életkori változások emocionális ingerhelyzetben

Noha a „forró végrehajtó” funkciók károsodását az ADHD egyik kulcsfontosságú deficitjének tekintik (Barkley, 1997; Surman és mtsai. 2013), a korábbi tanulmányok a fronto-centrális P3 vizsgálata során a NoGo BRI feladatokban semleges érzelmi töltésű ingereket használtak (pl. Fallgatter és mtsai. 2004; Fallgatter és mtsai. 2005; Wiersema és mtsai. 2006). Jelen tanulmányban semleges, valamint pozitív és negatív érzelmi töltésű ingerek használatával szignifikáns diagnosztikai csoport x emocionális töltés interakciót detektáltunk. Ennek post-hoc vizsgálata azt jelezte, hogy az ADHD csoportban a P3 amplitudója különbséget mutat az érzelmi töltés függvényében: az amplitudó redukció szignifikánsan nagyobb volt a negatív ingereknél, mint a semleges vagy pozitív ingerek esetében. A kontroll csoportban nem volt szignifikáns különbség az érzelmi valenciák tekintetében egyik életkorban sem. A P3 csökkenése ADHD-ban és a csökkenés mértékének negatív érzelmi töltésű ingerekre bekövetkező növekedése a forró végrehajtó funkciók károsodásával állhat kapcsolatban.

5.2.3. NoGo P3 eltérései a C-E modell kontextusában

Jelen kutatásban nyert eredményeink a korábban említésre került kognitív energetikai modell (Sergeant, 2005), azon kontextusában értelmezhetőek, amely szerint az ADHD három hierarchikusan egymásra épülő szintjén okoz deficitet. Ezek közül az első szint a figyelem (enkódolás, motoros kivitelezés); a második a három energetikai faktor (arousal, erőfeszítés, aktiváció) együttese, végül a harmadik szint a végrehajtó funkciók/menedzsment szintje. Feltételezzük, hogy a P3 amplitudó csökkenése ADHD-ban a legfelsőbb szinten, azaz a végrehajtó/gátló kontroll funkciók szintjén manifesztálódó deficittel áll összefüggésben (amely a „hideg” végrehajtó funkciók károsodásával kapcsolódhat össze). Annak fényében, hogy a növekvő arousal szinttel a P3 amplitudója csökken (Polich, 2007), úgy gondoljuk, hogy a P3 a negatív ingerekre történő további csökkenése ADHD-ban az energetikai faktor szintjén (pl. arousal) manifesztálódó változásokhoz kapcsolódik.

Irodalmi adatok alapján az ADHD-s betegeket alacsony arousal szint („hypo-arousal”) jellemzi (Barry és mtsai. 2003), amely kapcsolatban áll a fázikus arousal-válasz megnövekedett intenzításával (up-regulation) (Sikstrom és Soderlund, 2007). Ez az emocionálisan jelentős („emotionally-salient”) környezeti ingerekkel szemben (mint például a negatív képek a saját kutatásunkban) túlérzékenységhez vezethet. A viselkedési adatokra vonatkozó eredményünk miszerint a komissziós hibák aránya a negatív ingerek esetében nem haladta meg a semleges vagy pozitív ingerekre adott válaszok hiba arányát (a fokozott arousal ellenére) - feltehetően a C-E modell első szintjén megnyilvánuló folyamatokkal kapcsolható össze. Nevezetesen, a negatív ingerek a motoros „kimenetelt” jelentős mértékben blokkolhatják, mivel ezek az ingerek fokozottabban megragadják a figyelmet. Továbbá, a negatív ingerek a semleges és pozitív ingerekhez képest elnyújtottabb ideig tartó hatással rendelkeznek (Morriss *és mtsai*. 2013) – és emiatt a motoros válasz pillanatnyi „lefagyását” okozhatják (a „fight, flight, elméletből következően (Kalanthroff és mtsai. 2013; Pereira és mtsai. 2010). Ez a válaszok valószínűségének csökkenését eredményezi a NoGo helyzetben, amely viszont egy „maladaptív javuláshoz” vezet a komissziós hibák vonatkozásában. Egészséges személyeknél ez a hatás szintén előfordulhat, mivel a kutatási eredmények a negatív ingerekre bekövetkező emocionális interferencia hiányát jelzik a komissziós hibák vonatkozásban Go/NoGo feladatokban (Littman és Takacs, 2017).

5.2.4. A második vizsgálat korlátai

A második vizsgálat eredményeinek kontextusba helyezése céljából fontos, hogy a vizsgálat potenciális korlátait áttekintsük és megbeszéljük. Elsőként kiemeljük, hogy az általunk alkalmazott válaszgátlási feladat egy munkamemória komponenst tartalmaz, mivel egy adott ingerre (pl: egymás után felvillanó IAPS képek) történő válaszadáshoz a közvetlenül megelőző inger figyelembevételével kell dönteni. Azaz a válaszadáshoz el kell dönteni, hogy a felvillanó kép megegyezik vagy eltér az előzőtől. Nem zárható ki tehát, hogy a válaszgátlási mechanizmus károsodásán túl a munkamemória deficitje is szerepet játszott az ADHD-s betegek esetében talált eltérésekben. Ennek a kérdésnek a tisztázására

olyan további vizsgálatokra van szükség, amelyek a munkamemória terhelést szisztematikusan változtatják a feladat során.

Másodszor az ADHD-s betegek bizonyos elektrofiziológiai mutatóinak az életkorral párhuzamosan megjelenő korai „romlása” - mint például a P3 amplitudójának életkorral történő redukciója – bizonyos korábbi eredményekkel inkonzisztensnek tűnhet. Például a strukturális-MRI adatok fent említett mega-analízise rámutatott, hogy az ADHD-ban a nucleus accumbens és a putamen térfogatcsökkenése egészséges személyekhez képest későbbi életkorban kezdődik (Hoogman és mtsai,2017). Azonban nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy a különféle kortikális és szubkortikális agyi régiók életkorral való változása eltérő fejlődési útvonalak mentén halad (Coupe és mtsai. 2017; Franke és mtsai. 2018; Storsve és mtsai. 2014).

Harmadszor, kutatásunk ADHD-s felnőttekre irányult, ezért a vizsgálat nem terjedt ki a serdülőkortól a felnőttkorig tartó, kritikus fontosságú agyi fejlődés útvonal tanulmányozására. Továbbá vizsgálatunk keresztmetszeti vizsgálat volt, ami a lehetséges „életkor-kohorsz” (age-cohort) zavaró hatások (confounding effects) következtében kizárja, hogy eredményeinket az ok-okozati kapcsolatok kontextusában értelmezzük. Célunk azonban nem az ok-okozati összefüggések feltárása, hanem a fejlődési folyamat életkori útvonalának leírása volt. Mivel az adott életkori tartományban (18-65 év) folytonos mintavételezés szerint válogattunk mintát, továbbá regressziós megközelítést alkalmaztunk, ezért az életkor-kohorsz hatások megjelenése kevésbé tűnik valószínűnek. Mindazonáltal egyetértünk egy az ADHD-ban megfigyelhető életkori változásokra fókuszáló, nemrégiben megjelent irodalmi áttekintés következtetéseivel, miszerint „továbbra is fennáll az ADHD élettartam-vonatkozásaival kapcsolatos ismeretek súlyos hiánya”, és nagyszabású kutatásokra lenne szükség a „tudásrések” betöltéséhez (Franke és mtsai, 2018).

Végezetül, a betegek megközelítőleg fele stimuláns gyógyszerrel történő gyógyszerelésben részesült, és a beteg-minta körülbelül negyedénél pszichiátriai komorbiditás fordult elő. Azonban a gyógyszerelési és komorbiditási státusz figyelembevétele a statisztikai analízis során nem befolyásolta az alapvető eredményeinket. Végül, mivel felnőtt személyeket

vizsgáltunk, akiknek a tüneti súlyossága a diagnosztikai kritériumoknak megfelelt (azaz az ADHD felnőttkorban is fennállt) eredményeink erre a betegcsoportra vonatkoznak. Következésképpen, jelen eredményeink nem biztos, hogy általánosíthatók azokra a betegekre, akiknek a tünetei felnőttkorban nem érik el a diagnosztikai küszöböt. Elképzelhető, hogy ezek a betegek az életkorral összefüggésben megjelenő fejlődési késés még teljesebb és még korábban kialakuló csökkenését mutatják, mint azok, akik felnőttkorban is tüneteket mutatnak; fontos lenne ezért, hogy a további vizsgálatok ezekre a betegekre is fókuszáljanak.

5.3. Az első és a második vizsgálat megbeszélése

A kognitív kontroll folyamatok tanulmányozásához két elektrofiziológiai vizsgálatot végeztünk. A két vizsgálatban megfigyelt neurobiológiai változások, valamint a korábbi adataink együttesen, a Braver-féle kettős kontroll mechanizmuson - azaz a proaktív és retroaktív kontrollon - alapuló modellje alapján értelmezhetőek. Vizsgálatunkban mindkét kontroll mechanizmussal összefüggésben felnőtt ADHD-s betegeknél az elektrofiziológiai folyamatok megváltozását figyeltük meg. Specifikusan, egyrészt a motoros válasz előkészítésénél a proaktív kontroll, másrészt a reaktív kontroll folyamatokkal összefüggésben, azaz a sikeres válaszgátlás neurofiziológiai mutatójaként számon tartott P3 komponens amplitudó csökkenésében, és annak az életkorral való változásaiban.

Nevezetesen, az első vizsgálatban, az ADHD neurobiológiai alapjaira fókuszáló szakirodalomban új megközelítésként, a viselkedési válasz előkészítési, azaz proaktív kontroll folyamat vizsgálata során a helyes válaszokat megelőző (response preceding) elektrofiziológiai aktivitást tanulmányoztuk. Eredményeink alapján a motoros válasz előtti negatív irányú feszültségeltolódás (RPNS) ADHD-ban az agy frontális régióiban növekedést mutatott. Ez a növekedés a hiperaktivitás és impulzivitás tünetsúlyosságával valamint az egyénen belüli válaszreakciók idejének pillanatról pillanatra történő fluktuációjával, azaz az ISV-vel pozitív összefüggést mutatott. A proaktív folyamatok neurobiológiai korrelátumainak ADHD-ban megfigyelt eltérése mellett a második vizsgálatunk eredményei a válasz végrehajtásával egyidejűleg zajló elektrofiziológiai

folyamatok károsodását és annak életkorral történő változásait is jelzik. Ebben a vizsgálatban a sikeres válaszgátlási folyamat („response execution”) neurobiológiai alapjait a P3 kiváltott válasz komponens segítségével tanulmányoztuk, mivel számos irodalmi adat alapján a P3 komponens érzékeny elektrofiziológiai jelzője a válaszgátlásnak valamint az életkorral történő kognitív változások fontos mutatója.

A két vizsgálatunk eredményei kiegészítik azokat a tanulmányokat (van Meel és mtsai., 2007) valamint saját korábbi kutatási eredményeinket (Czobor és mtsai 2017), amelyek a retroaktív kognitív kontroll folyamatok megváltozását jelzik felnőtt ADHD-ban. Ezekben a vizsgálatokban a viselkedési adatok szintjén a hibázás utáni reakcióidő lassulás (posterror-slowing; (Rabbitt, 1966a; Rabbitt, 1966b) csökkenését figyelték meg, amelyet a viselkedés megváltoztatására irányuló visszajelzési információk hiányaként értelmeztek (van Meel *és mtsai.* 2007). Ennek oka, hogy a hibázást követő reakcióidő lassulást az adaptációs viselkedés mutatójaként tartják számon, és hátterében azt feltételezik, hogy hibázást követően a következő ingerre adott lassabb válaszreakció nagyobb lehetőséget biztosít egy hatékonyabb válaszstratégia kialakítására (Rabbitt, 1966a; Rabbitt, 1966b). Elektrofiziológiai szinten a visszajelzési információk hiányát a hibázással összefüggésben megjelenő ERP komponensek csökkent amplitudója jelzi; ideértve a korai hibafeldolgozáshoz kötött negativitást (ERN) és a késői hibafeldolgozás mutatójának tartott error pozitivitást (Pe) (Rosch és Hawk, 2013).

A továbbiakban, a két vizsgálatban közösen felmerülő potenciálisan fontos moderátor változók, a komorbiditás és a gyógyszerelés, valamint röviden az eredmények általánosíthatóságának kérdését beszéljük meg. Az ADHD jelentős rizikófaktor a komorbid pszichiátriai zavarok megjelenésében. Mint a Bevezetésben említettük az ADHD diagnózishoz az élettartam során az esetek 65-89%-ban társulnak egyéb pszichiátriai zavarok. Korábbi kutatások alapján a komorbid zavar jelenléte jelentősen súlyosbítja az ADHD lefolyását.

Ezért fontos annak tisztázása, hogy a kutatásunkban az ADHD-s csoportban feltárt elektrofiziológiai eltérések az ADHD-s betegek esetében a komorbiditásoktól függetlenül is

megjelennek-e. Ennek a kérdésnek a megválaszolása azért is lényeges, mert a komorbiditás aránya mindkét vizsgálatunkban jelentős volt: az első vizsgálatunkban 30,3% ban fordult elő komorbiditás valamint a második vizsgálatban 26,6% ban. Ezért lényegesnek tartjuk kiemelni, hogy másodlagos analíziseink során a komorbiditást mint potenciális zavaró tényezőt mindkét vizsgálatunkban figyelembe vettük, azaz statisztikai korrekciót végeztünk. Ennek eredményei azt mutatták, hogy a főbb eredményeink nem változtak, azaz a komorbiditástól függetlenül jelen voltak az ADHD-s csoportban.

A stimuláns gyógyszerelés hatással lehet a kiváltott válasz komponensekre is (Barnes és mtsai 2014). Ezért korábbi kutatásokhoz hasonlóan az EEG vizsgálat előtti gyógyszeres kezelést felfüggesztettük. Az első kutatásunkban a vizsgálatot megelőzően az ADHD-s betegek közül 11 beteg (33,3%) részesült metilfenidát kezelésben, továbbá 7 ADHD-s beteg (21,2%) antidepresszánst kapott. A 33 beteg közül három (3,0%) egyidejűleg metilfenidát és antidepreszáns kezelésben is részesült. Második vizsgálatunkban a 45 beteg közel fele (n = 23, 51.1%) kapott stimuláns gyógyszert. Ezért mindkét vizsgálat során a gyógyszerelésre vonatkozó dichotom változó kovariánsként való használatával vizsgáltuk, hogy a gyógyszeres terápia fennállása befolyásolja-e az eddig kapott eredményeinket. Eredményeink alapján a gyógyszeres kezelés nem befolyásolta a fő elemzésekben kapott kimenetelt. Következésképpen, megállapítható, hogy mindkét vizsgálat eredményei, az aktuális gyógyszerszedéstől függetlenül, az ADHD diagnózisra érvényesek.

Végezetül kiemeljük, hogy mindkét vizsgálatban felnőtt ADHD-s betegekre összpontosítottunk, akiknek tüneti súlyossága megfelelt a diagnosztikai kritériumoknak, eredményeink erre a betegcsoportra vonatkoznak. Ezért eredményeink nem feltétlenül általánosíthatók olyan betegekre, akik tünetei nem érik el a diagnosztikai küszöböt felnőttkorban.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. Első vizsgálat következtetései

A disszertációban bemutatott két vizsgálat célja olyan funkcionális neurobiológiai markerek vizsgálata volt, amelyek elősegítik a károsodást mutató kognitív kontroll folyamatok mögött álló alapvető pszichofiziológiai és idegélettani mechanizmusok azonosítását felnőttkori ADHD-ban. A két vizsgálatban, a Braver által leírt kettős kontroll mechanizmust alapul véve, a kognitív kontroll folyamatát tanulmányoztuk a motoros válasz előkészítése („response preparation"; 1. vizsgálat), valamint a válaszgátlást („response execution") kisérő neurofiziológiai változások elemzése révén (2. vizsgálat).

Az 1. vizsgálatban, az ADHD neurobiológiai alapjaira fókuszáló szakirodalomban új megközelítésként, a viselkedési válasz előkészítési - azaz proaktív kontroll - folyamat vizsgálata során a helyes válaszokat megelőző (response preceding) elektrofiziológiai aktivitást tanulmányoztuk. Tudomásunk szerint a proaktív kontroll vizsgálatára hasonló elektrofiziológiai megközelítéssel nem került sor ADHD-ban. Az elektrofiziológia hatékony eszközt kínál arra, hogy a motoros válasz előkészítési folyamatokba betekintést nyerjünk. A válasz előkészítés specifikus kiváltott válasz változásokkal kapcsolható össze, amelyek közül a legfontosabbnak tekinthetők azok a negatív potenciál eltolódások (RPNS), amelyek túlnyomórészt az agy frontális régióiban figyelhetők meg. Kutatásunkban az RPNS változásait elemeztük felnőttkori ADHD-ban. Vizsgálatunkban arra is választ szerettünk volna kapni, hogy az ADHD-ban megfigyelhető RPNS-változások milyen összefüggésben vannak a pszichopatológiai tünetekkel, végrehajtó funkciókkal illetve az egyénen belüli válaszidő pillanatnyi ingadozásával.

Eredményeink szerint a motoros válasz kezdete előtt körülbelül 200ms-tól kezdődően egy fokozatosan kialakuló negatív irányú feszültség eltolódás figyelhető meg a frontális területeken, amely maximumát közvetlenül a motoros válasz kialakulása után éri el.

Ez a választ megelőző agyi aktivitás, azaz az RPNS, hasonló hullámformával jelenik meg mindkét csoportban, de az amplitudója az ADHD-s betegcsoportban szignifikáns növekedést mutat a kontroll csoporthoz képest.

Az ADHD csoportban a megnövekedett RPNS amplitudó szignifikáns, régió-specifikus pozitív összefüggést mutat a Stroop teszten elért gyengébb teljesítménnyel valamint az ADHD két pszichopatológiai dimenzióján, a hiperaktivitás és az impulzivitás dimenziókon mért tünetsúlyossággal. Korábbi kutatások eredményeihez hasonlóan, az ADHD-s betegeket szignifikánsan megnövekedett reakcióidő variabilitás jellemzi a kontrollokhoz képest; a megnövekedett ISV az RPNS amplitudó növekedésével szignifikáns pozitív kapcsolatban áll.

Együttvéve, eredményeink szerint az ADHD-s betegeknél a motoros válasz megelőző EEG aktivitás szignifikáns eltérést mutat a kontrollokhoz képest, amely eltérés az irodalmi adatok tükrében a prefrontális idegi hálózatok kórosan megnövekedett aktivitását jelezheti. Ezek azok az agyi régiók, amelyek Braver szerint kiemelkedő szerepet játszhatnak a proaktív kognitív kontroll szabályozásában az általa felállított kettős kontroll elmélés mtsaiapján. Tekintve, hogy az RPNS-ben az ADHD-s betegeknél megfigyelt változások összefüggést mutatnak a neuropszichológiai és pszichopatológiai változókkal, ezek a változások kritikus szerepet játszhatnak az ADHD magtüneteinek kialakulásában, beleértve az elhamarkodott (nem kellően átgondolt) viselkedési válaszokat és a motoros hiperaktivitást.

6.2. Második vizsgálat következtetései

A vizsgálat fő célkitűzése a felnőttkori ADHD agyi fejlődési folyamatainak tanulmányozása volt eseménykapcsolt potenciálok segítségével. Bár az ADHD egy olyan neurodevelopmentális betegség, amely az egész élettartamon keresztül átível, a kognitív funkciók változásaival összefüggő neurobiológiai korrelátumok vizsgálata főként gyerek és serdülőkorban történt. Az életkori változásokat egy fontos elektrofiziológiai mutató, a P3 kiváltott válasz komponensen keresztül vizsgáltuk, mivel a P3 érzékeny mutatója a

válaszgátlásnak és a kognitív folyamatok életkorral történő változásainak. A korábbi NoGo P3 ERP vizsgálatok kizárólag olyan feladatokat használtak, amelyek figyelmen kívül hagyták az érzelmi kontextust, és nem vizsgálták, hogy az ingerek érzelmi valenciája a kognitív kontrollt hogyan befolyásolja. Ennek az irodalomban meglevő hiánynak a betöltésére a második vizsgálatunkban egy emocionális válaszgátlási paradigmát használtunk.

Eredményeink szerint a P3 amplitudó életkor szerinti változásának fejlődési útja eltér az ADHD-s betegek és kontrollok esetében. Eredményeink jelzik, a fronto-centrális NoGo P3 fiatal felnőttkorban történő késleltetett „érését", és „későbbre tolódott" fejlődési útvonalát ADHD-ban szenvedő betegek esetén egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A P3 komponens amplitudó csökkenése az életkor függvényében a középkorú élettartományig mérséklődik. Ez a tendencia, azaz az eltérések felnőttkorban történő „normalizációja" azonban csak egy bizonyos életkori sávra korlátozódik, amelyen túl a különbség az életkor további növekedésével ismét növekedni kezd.

Mivel fronto-centrális NoGo P3 a frontális agyterületek működését tükrözi (amelyek késleltetett érést mutatnak ADHD-ban), eredményeink összhangban állnak az „utolsónak be, elsőnek ki" (legkésőbb érő, legkorábban hanyatló; last in, first out) hipotézissel, amely az emberi agy fejlődésének és öregedésének „tükörszimmetrikus" mintázatára utal. E szerint az agyi hanyatláshoz kapcsolódó események sorozata az agyi fejlődéshez kapcsolódó események sorozatához képest fordított sorrendiséget mutat, azaz azok az agyi régiók, amelyekről feltételezik, hogy mind ontogenetikusan, mind filogenetikusan viszonylag későn fejlődnek ki, viszonylag korán indulnak hanyatlásnak. Ezért eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy az ADHD - legalábbis azokban a betegekben, akiknek a tünetei felnőttkorban is megmaradnak - nemcsak késleltetett fejlődési útvonalával jár együtt, hanem viszonylag korai életkori romlással is, legalábbis a neurofiziológiai működések egyes területein.

A P3 kiváltott potenciál amplitudója az érzelmi valencia függvényében különbözően alakul a két csoportnál. ADHD-s betegeknél a kontrollokhoz képest a P3 amplitudó csökkenés

negatív képek esetében szignifikánsan nagyobb volt, mint a semleges vagy pozitív képek esetén. A kontroll csoportban nincs szignifikáns P3 különbség az érzelmi valenciák tekintetében egyik életkorban sem. A P3 csökkenése ADHD-ban, és a csökkenés mértékének negatív érzelmi töltésű képek bekövetkező növekedése a forró végrehajtó funkciók károsodásával állhat kapcsolatban.

6.3. Az első és második vizsgálat következtetései

Összeségében, az 1. vizsgálat eredményei a proaktív kontrollal összefüggő neurofiziológiai károsodást jelzik ADHD-ban. Az RPNS aktiváció növekedését tapasztaltuk ADHD-ban a prefrontális agyi régiókban valamint dorzolaterális prefrontális kéreg felett. Ezek azok az agyi régiók, amelyek Braver szerint kiemelkedő szerepet játszhatnak a proaktív kognitív kontroll szabályozásában az általa felállított kettős kontroll elmélet alapján.

A 2. vizsgálatban a fronto-centrális P3 amplitudóra vonatkozó csoportfőhatás – amely a P3 általános csökkenését mutatja ADHD-ban (az érzelmi valenciától és életkortól függetlenül) - azt is alátámasztja, hogy a betegségben nemcsak a proaktív, de a reaktív kontroll mögött álló neurobiológiai folyamatok is károsodnak. Megjegyezzük, hogy a P3 ADHD-ban mutatkozó csökkenésére vonatkozó korábbi irodalmi adatokat vizsgálatunkban kétféle módon kiterjesztettük. Egyrészt megállapítottuk, hogy a negatív ingerekre nagyobb a P3 csökkenés mint a semleges és a pozitív ingerekre. Másrészt ADHDs betegeknél az életkorral egy nemlineáris változást azonosítottunk. A kontroll csoportban a vizsgált életkori tartományban az életkorral szignifikáns változást nem találtunk a P3 amplitudóban.

A Braver féle modellben ez utóbbi két faktor – azaz életkori változások, valamint érzelmi ingerek – vonatkozásában ismereteink szerint nincs közvetlen a priori predikció. Úgy gondoljuk, hogy ez utóbbi elektrofizológiai adatoknak a kognitív pszichológiai modell szintjére való back-transzlációjához még további vizsgálatokra lesz szükség (pl. több neurokognitív működés részletes szimultán longitudinális vizsgálatára).

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen disszertációban ismertetett két 128 csatornás EEG vizsgálat célja olyan funkcionális neurobiológiai markerek vizsgálata volt, amelyek elősegítik a károsodást mutató kognitív kontroll folyamatok mögött álló alapvető pszichofiziológiai és idegélettani mechanizmusok azonosítását ADHD-ban. Egyrészt a motoros válasz előkészítésével, másrészt a sikeres válaszgátlással összefüggő neurofiziológiai folyamatokat vizsgáltuk. Az **első vizsgálatban**, a proaktív kontroll folyamat vizsgálata során a helyes válaszokat megelőző negatív feszültségeltolódásokat (RPNS) elemeztük. Eredményeink szerint az ADHD-s betegeknél a motoros választ megelőző EEG aktivítás szignifikáns eltérést mutat a kontrollokhoz képest, amely eltérés az irodalmi adatok tükrében a prefrontális idegi hálózatok kórosan megnövekedett aktivítását jelezheti. Tekintve, hogy vizsgálatunkban az RPNS változása összefüggést mutatott az ADHD pszichopatológia súlyosságával, elképzelhető, hogy ezek a változások szerepet játszanak az ADHD magtüneteinek kialakulásában, beleértve az elhamarkodott viselkedési válaszokat és a motoros hiperaktivitást. **Második vizsgálatunk** célkitűzése az ADHD-ban lezajló agyi fejlődési folyamatok tanulmányozása volt a P3 ERP segítségével. Eredményeink szerint a P3 fejlődési útvonala eltér az ADHD-s betegek és az egészséges kontrollok esetében. Nevezetesen, adataink a fronto-centrális NoGo P3 fiatal felnőttkorban történő késleltetett „érését", és „későbbre tolódott" fejlődési útvonalát jelzik ADHD-s betegek esetén a kontrollokhoz viszonyítva. Mivel a fronto-centrális NoGo P3 a frontális agyterületek működését tükrözi (amelyek késleltetett érést mutatnak ADHD-ban), eredményeink összhangban állnak az „utolsónak be, elsőnek ki"(legkésőbb érő, legkorábban hanyatló; last in, first out) hipotézissel. További elemzésünk a P3 életkori változásaira irányult emocionális feladathelyzetben. A P3 redukciója ADHD-ban és a redukció mértékének negatív ingerekre bekövetkező növekedése a forró végrehajtó funkciók károsodásával állhat kapcsolatban. **Összefoglalva,** a disszertációban bemutatott vizsgálataink segítségével olyan funkcionális neurobiológiai markereket azonosítottunk, amelyek elősegíthetik a károsodást mutató kognitív kontroll folyamatok mögött álló alapvető neurális mechanizmusok azonosítását felnőttkori ADHD-ban.

8. SUMMARY

The aim of the two high density 128-channel EEG studies that are presented in this dissertation was to identify functional neurobiological markers that may underlie fundamental deficits in cognitive control in adult ADHD patients. Specifically, based on the dual-control (proactive/retroactive) theory of cognitive control, we investigated the electrophysiological processes that are associated with motor response preparation and respose execution. **In the first study**, we applied a Go/NoGo task to investigate the response preceding negative potential shifts (RPNS) that are associated with correct motor responses. Our results indicate that RPNS showed a significant increase in ADHD patients as compared to healthy controls. Consistent with fMRI data, this finding may be a manifestation of abnormally increased activity in prefrontal brain circuits in ADHD patients. Considering that the RPNS increase RPNS had an association with the severity of psychopathology in the ADHD patients, it is conceivable that this alteration plays a role in the core symptoms of the disorder, including the premature behavioral responses and the motor hyperactivity. **In the second study**, we investigated the neural basis of developmental processes that underlie cognitive control impairment in adult ADHD using the P3 event related potential, which is a neurobiological marker of response inhibition and aging. Our results indicated that the developmental trajectory of P3 was different in patients with ADHD and controls, with a delayed maturation in patients relative to controls. Because the fronto-central NoGo P3 indexes the functioning of the frontal brain areas (that exhibit a delayed development in ADHD), our results are consistent with the ("last in, first out" hypothesis), which refers to the symmetrical pattern of brain development and aging. In additional analyses, we investigated the developmental changes in P3 in emotional Go/NoGo task. We found that the P3 reduction was especially pronounced for negative pictures, which may reflect the impairment of hot executive functions in ADHD. Together, the two studies identified an important neurophysiological biomarker of response preparation in ADHD (1st study), and provided essential developmental information with respect to a principal biomarker of response execution (2nd study). Our findings may provide crucial insights into the neurobiological mechanisms that underlie the congnitive control impairments and the psychopathological manifestations in patients with ADHD.

9. IRODALOMJEGYZÉK

Able SL, J. J. A. L. S. RW. (2007). Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. Psychol Med, 37, 97-107.

Albert, J., Lopez-Martin, S., Hinojosa, J. A. & Carretie, L. (2013). Spatiotemporal characterization of response inhibition. Neuroimage. 76, 272-281.

Albrecht, B., Brandeis, D., Uebel, H., Valko, L., Heinrich, H., Drechsler, R., Heise, A., Muller, U. C., Steinhausen, H. C., Rothenberger, A. & Banaschewski, T. (2013). Familiality of neural preparation and response control in childhood attention deficit-hyperactivity disorder. Psychol. Med. 43, 1997-2011.

Albrecht, B., Brandeis, D., Uebel-von, S. H., Valko, L., Heinrich, H., Xu, X., Drechsler, R., Heise, A., Kuntsi, J., Muller, U. C., Asherson, P., Steinhausen, H. C., Rothenberger, A. & Banaschewski, T. (2014). Genetics of preparation and response control in ADHD: the role of DRD4 and DAT1. J. Child Psychol. Psychiatry 55, 914-923.

American Psychiatric Association (1980). American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III), 3rd edn. American Psychiatric Association, Washington DC.

American Psychiatric Association (1987). American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R), 3rd edn rev. American Psychiatric Association, Washington DC.

American Psychiatric Association (1994). American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 4th edn. American Psychiatric Association, Washington DC.

American Psychiatric Association (2000). American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-II), 4th edn Text revision. American Psychiatric Association, Washington DC.

American Psychiatric Association (2013). American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 5th edn: DSM-5. American Psychiatric Association: Arlington, VA.

Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R. & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. Dev. Neuropsychol. 20, 385-406.

Arnsten, A. F. (2011). Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. Biol. Psychiatry 69, e89-e99.

Asherson, P., Young, A. H., Eich-Hochli, D., Moran, P., Porsdal, V. & Deberdt, W. (2014). Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. Curr. Med. Res. Opin. 30, 1657-1672.

Babinski, L. M., Hartsough, C. S. & Lambert, N. M. (1999). Childhood conduct problems, hyperactivity-impulsivity, and inattention as predictors of adult criminal activity. J. Child Psychol. Psychiatry 40, 347-355.

Balazs, J. & Kereszteny, A. (2017). Attention-deficit/hyperactivity disorder and suicide: A systematic review. World J. Psychiatry 7, 44-59.

Balazs, J., Miklosi, M., Kereszteny, A., Dallos, G. & Gadoros, J. (2014). Attention-deficit hyperactivity disorder and suicidality in a treatment naive sample of children and adolescents. J. Affect. Disord. 152-154, 282-287.

Balint, S., Czobor, P., Komlosi, S., Meszaros, A., Simon, V. & Bitter, I. (2009). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender- and age-related differences in neurocognition. Psychol Med 39, 1337-1345.

Balogh, L., Kakuszi, B., Papp, S., Tombor, L., Bitter, I. & Czobor, P. (2017). Neural Correlates of Error Monitoring in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder After Failed Inhibition in an Emotional Go/No-Go Task. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 29, 326-333.

Balogh, L., Komlosi, S., Papp, S., Tombor, L., Simon, V. & Czobor, P. (2010). [Event-related potentials associated with error detection in adult ADHD--literature review]. Psychiatr. Hung 25, 142-153.

Banaschewski, T. & Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - a child psychiatric perspective. J. Child Psychol. Psychiatry 48, 415-435.

Banaschewski, T., Yordanova, J., Kolev, V., Heinrich, H., Albrecht, B. & Rothenberger, A. (2008). Stimulus context and motor preparation in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychol. 77, 53-62.

Bares, M. & Rektor, I. (2001). Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects. Clin. Neurophysiol. 112, 2022-2030.

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychol. Bull. 121, 65-94.

Barkley, R. A. (2002). Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Clin. Psychiatry 63 Suppl 12, 10-15.

Barkley, R. A. & Fischer, M. (2010). The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 49, 503-513.

Barry, R. J., Clarke, A. R. & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. Clin. Neurophysiol. 114, 171-183.

Basile, L. F., Rogers, R. L., Bourbon, W. T. & Papanicolaou, A. C. (1994). Slow magnetic flux from human frontal cortex. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 90, 157-165.

Bassett, G. W. & Koenker, R. (1982). An Empirical Quantile Function for Linear Models with iid Errors. Journal of the American Statistical Association 77, 401-415.

Bekker, E. M., Overtoom, C. C., Kenemans, J. L., Kooij, J. J., de, N., I, Buitelaar, J. K. & Verbaten, M. N. (2005). Stopping and changing in adults with ADHD. Psychol. Med. 35, 807-816.

Bellgrove, M. A., Hawi, Z., Kirley, A., Gill, M. & Robertson, I. H. (2005). Dissecting the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) phenotype: sustained attention, response variability and spatial attentional asymmetries in relation to dopamine transporter (DAT1) genotype. Neuropsychologia 43, 1847-1857.

Benjamini, Y., Drai, D., Elmer, G., Kafkafi, N. & Golani, I. (2001). Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. Behav. Brain Res. 125, 279-284.

Berger, A. & Posner, M. I. (2000). Pathologies of brain attentional networks. Neurosci. Biobehav. Rev. 24, 3-5.

Beste, C., Domschke, K., Radenz, B., Falkenstein, M. & Konrad, C. (2011). The functional 5-HT1A receptor polymorphism affects response inhibition processes in a context-dependent manner. Neuropsychologia 49, 2664-2672.

Beste, C., Dziobek, I., Hielscher, H., Willemssen, R. & Falkenstein, M. (2009). Effects of stimulus-response compatibility on inhibitory processes in Parkinson's disease. Eur. J. Neurosci. 29, 855-860.

Beste, C., Stock, A. K., Epplen, J. T. & Arning, L. (2016). Dissociable electrophysiological subprocesses during response inhibition are differentially modulated by dopamine D1 and D2 receptors. Eur. Neuropsychopharmacol. 26, 1029-1036.

Beste, C., Willemssen, R., Saft, C. & Falkenstein, M. (2010). Response inhibition subprocesses and dopaminergic pathways: basal ganglia disease effects. Neuropsychologia 48, 366-373.

Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K. A., Mick, E., Lehman, B. K. & Doyle, A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Am. J. Psychiatry 150, 1792-1798.

Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Mick, E., Monuteaux, M. C. & Aleardi, M. (2006). Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. J. Clin. Psychiatry 67, 524-540.

Biederman, J., Mick, E. & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am. J. Psychiatry 157, 816-818.

Biederman, J., Petty, C. R., Ball, S. W., Fried, R., Doyle, A. E., Cohen, D., Henderson, C. & Faraone, S. V. (2009). Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys with persistent and remitting course. Psychiatry Res. 170, 177-182.

Bitter, I., Mohr, P., Balogh, L., Latalova, K., Kakuszi, B., Stopkova, P., Zmeskalova-Jelenova, D., Pulay, A. & Czobor, P. (2019). ADHD: a hidden comorbidity in adult psychiatric patients. Atten. Defic. Hyperact. Disord. 11, 83-89.

Bitter, I., Simon, V., Balint, S., Meszaros, A. & Czobor, P. (2010). How do different diagnostic criteria, age and gender affect the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in adults? An epidemiological study in a Hungarian community sample. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 260, 287-296.

Bora, E., Pantelis, C., (2016). Meta-analysis of Social Cognition in attention-deficit/hyperactivity Disorder (ADHD): Comparison With Healthy Controls and

Autistic Spectrum Disorder. Psychol Med. 2016 Mar;46(4):699-716.doi: 10.1017/S0033291715002573.

Botvinick, M. M., Cohen, J. D. & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. Trends Cogn Sci. 8, 539-546.

Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M. & Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. Schizophr. Res. 70, 315-329.

Brandeis, D., Banaschewski, T., Baving, L., Georgiewa, P., Blanz, B., Warnke, A., Steinhausen, H. C., Rothenberger, A. & Scheuerpflug, P. (2002). Multicenter P300 brain mapping of impaired attention to cues in hyperkinetic children. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 41, 990-998.

Brandeis, D., van Leeuwen, T. H., Rubia, K., Vitacco, D., Steger, J., Pascual-Marqui, R. D. & Steinhausen, H. C. (1998). Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. Behav Brain Res 94, 111-125.

Braver,T.S. (2012) The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. Trends Cogn Sci 16,106-113.

Brent, D. A., Baugher, M., Bridge, J., Chen, T. & Chiappetta, L. (1999). Age- and sex-related risk factors for adolescent suicide. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 38, 1497-1505.

Brocki, K. C., Nyberg, L., Thorell, L. B. & Bohlin, G. (2007). Early concurrent and longitudinal symptoms of ADHD and ODD: relations to different types of inhibitory control and working memory. J. Child Psychol. Psychiatry 48, 1033-1041.

Brunia, C. H. & van Boxtel, G. J. (2001). Wait and see. Int. J. Psychophysiol. 43, 59-75.

Bryk A.S. & Raudenbush S.W. (1992). Hierarchical Linear Models: Applications and Data Analysis Methods. Sage Publications: Newbury Park.

Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C. & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? Trends Cogn Sci. 9, 104-110.

Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N. & Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. JAMA 288, 1740-1748.

Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J., Milham, M. P. & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. Trends Cogn Sci. 10, 117-123.

Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J., Scheres, A., Di, M. A., Hyde, C. & Walters, J. R. (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. Biol. Psychiatry 57, 1416-1423.

Castellanos, F. X. & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. Nat. Rev. Neurosci. 3, 617-628.

Cédric Galéra, M. P., Sylvana M.Côté, P., Manuel P.Bouvard, M. & et al (2011). Early Risk Factors for Hyperactivity-Impulsivity and Inattention Trajectories From Age 17 Months to 8 Years. Arch Gen Psychiatry. 68, 1267-1275.

Charles, S. T. & Carstensen, L. L. (2010). Social and emotional aging. Annu. Rev. Psychol. 61, 383-409.

Charles, S. T., Mather, M. & Carstensen, L. L. (2003). Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. J. Exp. Psychol Gen. 132, 310-324.

Chen, W., Zhou, K., Sham, P., Franke, B., Kuntsi, J., Campbell, D., Fleischman, K., Knight, J., Andreou, P., Arnold, R., Altink, M., Boer, F., Boholst, M. J., Buschgens, C., Butler, L., Christiansen, H., Fliers, E., Howe-Forbes, R., Gabriels, I., Heise, A.,

Korn-Lubetzki, I., Marco, R., Medad, S., Minderaa, R., Muller, U. C., Mulligan, A., Psychogiou, L., Rommelse, N., Sethna, V., Uebel, H., McGuffin, P., Plomin, R., Banaschewski, T., Buitelaar, J., Ebstein, R., Eisenberg, J., Gill, M., Manor, I., Miranda, A., Mulas, F., Oades, R. D., Roeyers, H., Rothenberger, A., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Steinhausen, H. C., Taylor, E., Thompson, M., Faraone, S. V. & Asherson, P. (2008). DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 147B, 1450-1460.

Collette, F. & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. Neurosci. Biobehav. Rev. 26, 105-125.

Conners, C. K. (1998). Rating scales in attention-deficit/hyperactivity disorder: use in assessment and treatment monitoring. J. Clin. Psychiatry 59 Suppl 7, 24-30.

Conners, C. K. (1999). Clinical use of rating scales in diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatr. Clin. North Am. 46, 857-70, vi.

Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A. & Klaric, J. (2003). Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. J. Abnorm. Child Psychol. 31, 555-562.

Cook, J., Knight, E., Hume, I. & Qureshi, A. (2014). The self-esteem of adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review of the literature. Atten. Defic. Hyperact. Disord. 6, 249-268.

Copeland, L. A., Finley, E. P., Bollinger, M. J., Amuan, M. E. & Pugh, M. J. (2016). Comorbidity Correlates of Death Among New Veterans of Iraq and Afghanistan Deployment. Med. Care 54, 1078-1081.

Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L. & Moser, E. (2002). The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. Neuroimage. 15, 373-385.

Cunnington, R., Windischberger, C. & Moser, E. (2005). Premovement activity of the pre-supplementary motor area and the readiness for action: studies of time-resolved event-related functional MRI. Hum. Mov Sci. 24, 644-656.

Cunnington, R., Windischberger, C., Robinson, S. & Moser, E. (2006). The selection of intended actions and the observation of others' actions: a time-resolved fMRI study. Neuroimage. 29, 1294-1302.

Czobor, P., Kakuszi, B., Nemeth, K., Balogh, L., Papp, S., Tombor, L. & Bitter, I. (2017). Electrophysiological indices of aberrant error-processing in adults with ADHD: a new region of interest. Brain Imaging Behav 11, 1616-1628.

Czobor, P., Kakuszi,B., Bitter I.,: A terápiák társadalmától a teremtő vágyakig, Kossuth Kiadó, Öngyilkossági gondolatok felnőttkori Figyelemhiányos Hiperaktívás Zavarban (ADHD): a tüneti dimenziók szerepe, 2018

Dalsgaard, S., Ostergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B. & Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. Lancet 385, 2190-2196.

Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D. Y. & Engel, A. K. (2005). Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. J. Neurosci. 25, 11730-11737.

Deecke, L., Scheid, P. & Kornhuber, H. H. (1969). Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. Exp. Brain Res. 7, 158-168.

Derogatis, L. R. (1994). SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R. Administration, scoring, and procedures manual . National Computer Sytems: Minneapolis, Minnesota.

Derogatis, L. R. & Cleary, P. A. (1977). Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. Br. J. Soc. Clin. Psychol. 16, 347-356.

DeSanctis P., Foxe, J. J., Czobor, P., Wylie, G. R., Kamiel, S. M., Huening, J., Nair-Collins, M. & Krakowski, M. I. (2013). Early sensory-perceptual processing deficits for affectively valenced inputs are more pronounced in schizophrenia patients with a history of violence than in their non-violent peers. Soc. Cogn Affect. Neurosci. 8, 678-687.

Desmond, J. E. & Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. Trends Cogn Sci. 2, 355-362.

Dhar, M., Been, P. H., Minderaa, R. B. & Althaus, M. (2010). Information processing differences and similarities in adults with dyslexia and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder during a Continuous Performance Test: a study of cortical potentials. Neuropsychologia 48, 3045-3056.

Dimoska, A., Johnstone, S. J., Barry, R. J. & Clarke, A. R. (2003). Inhibitory motor control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop-signal paradigm. Biol. Psychiatry 54, 1345-1354.

Doehnert, M., Brandeis, D., Schneider, G., Drechsler, R. & Steinhausen, H. C. (2013). A neurophysiological marker of impaired preparation in an 11-year follow-up study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). J. Child Psychol Psychiatry. 54, 260-270.

Donchin, E. & Coles, G. H. (1991). While an undergraduate waits. Neuropsychologia 29, 557-569.

Donkers, F. C. & van Boxtel, G. J. (2004). The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. Brain Cogn 56, 165-176.

Dopheide, J. A. & Pliszka, S. R. (2009). Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update. Pharmacotherapy 29, 656-679.

Douaud,G.; Groves,A.R.; Tamnes,C.K.; Westlye,L.T.; Duff,E.P.; Engvig,A.; Walhovd,K.B.; James,A.; Gass,A.; Monsch,A.U.; Matthews,P.M.; Fjell,A.M.;

Smith,S.M.; Johansen-Berg,H.(2014). A common brain network links development, aging, and vulnerability to disease. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 111, 17648-17653

Durston, S. & Casey, B. J. (2006). What have we learned about cognitive development from neuroimaging? Neuropsychologia 44, 2149-2157.

Durston, S., Thomas, K. M., Worden, M. S., Yang, Y. & Casey, B. J. (2002). The effect of preceding context on inhibition: an event-related fMRI study. Neuroimage. 16, 449-453.

Dustman, R. E., Emmerson, R. Y. & Shearer, D. E. (1996). Life span changes in electrophysiological measures of inhibition. Brain Cogn 30, 109-126.

Egeland, J. & Kovalik-Gran, I. (2010). Validity of the factor structure of Conners' CPT. J. Atten. Disord. 13, 347-357.

Elisabeth L.Hill (2004). Executive dysfunction in autism. TRENDS in Cognitive Sciences .

Elliott, R., Friston, K. J. & Dolan, R. J. (2000). Dissociable neural responses in human reward systems. J. Neurosci. 20, 6159-6165.

Ellison-Wright, I., Ellison-Wright, Z. & Bullmore, E. (2008). Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. BMC. Psychiatry 8, 51.

Eom, H., Kim, K. K., Lee, S., Hong, Y. J., Heo, J., Kim, J. J. & Kim, E. (2019). Development of Virtual Reality Continuous Performance Test Utilizing Social Cues for Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Cyberpsychol. Behav Soc. Netw. 22, 198-204.

Epstein, J. N., Erkanli, A., Conners, C. K., Klaric, J., Costello, J. E. & Angold, A. (2003). Relations between Continuous Performance Test performance measures and ADHD behaviors. J. Abnorm. Child Psychol. 31, 543-554.

Epstein, J. N., Johnson, D. E., Varia, I. M. & Conners, C. K. (2001). Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with ADHD. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 23, 362-371.

Erhardt, D., Epstein, J. N., Conners, C. K., Parker, J. D. A. & Sitarenios, G. (1999). Self-ratings of ADHD symptomas in auts II: Reliability, validity, and diagnostic sensitivity. J Atten Disord , 153-158.

Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., Cadet, J. L., Kimes, A. S. & London, E. D. (2002). Decision-making in a risk-taking task: a PET study. Neuropsychopharmacology 26, 682-691.

Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Rosler, M., Strik, W. K., Blocher, D. & Herrmann, M. J. (2005). Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res. 138, 157-169.

Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Seifert, J., Strik, W. K., Scheuerpflug, P., Zillessen, K. E., Herrmann, M. J. & Warnke, A. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. Clin. Neurophysiol. 115, 973-981.

Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Wilens, T., Seidman, L. J., Mick, E. & Doyle, A. E. (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. Biol. Psychiatry 48, 9-20.

Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N. & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. Neurology 48, 589-601.

Fischer, M., Barkley, R. A., Smallish, L. & Fletcher, K. (2002). Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the

role of childhood conduct problems and teen CD. J. Abnorm. Child Psychol. 30, 463-475.

Fischer, M., Barkley, R. A., Smallish, L. & Fletcher, K. (2007). Hyperactive children as young adults: driving abilities, safe driving behavior, and adverse driving outcomes. Accid. Anal. Prev. 39, 94-105.

Folstein, J. R. & Van Petten C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. Psychophysiology 45, 152-170.

Ford, J. M., Gray, M., Whitfield, S. L., Turken, A. U., Glover, G., Faustman, W. O. & Mathalon, D. H. (2004). Acquiring and inhibiting prepotent responses in schizophrenia: event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging. Arch. Gen. Psychiatry 61, 119-129.

Fossati, A., Novella, L., Donati, D., Donini, M. & Maffei, C. (2002). History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. Compr. Psychiatry 43, 369-377.

Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., Cormand, B., Faraone, S. V., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K. P., Ramos-Quiroga, J. A., Rethelyi, J. M., Ribases, M. & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. Eur. Neuropsychopharmacol. 28, 1059-1088.

Franklin, R. G., Jr. & Zebrowitz, L. A. (2016). Aging-Related Changes in Decoding Negative Complex Mental States from Faces. Exp. Aging Res. 42, 471-478.

Frazier-Wood, A. C., Bralten, J., rias-Vasquez, A., Luman, M., Ooterlaan, J., Sergeant, J., Faraone, S. V., Buitelaar, J., Franke, B., Kuntsi, J. & Rommelse, N. N. (2012). Neuropsychological intra-individual variability explains unique genetic variance of ADHD and shows suggestive linkage to chromosomes 12, 13, and 17. Am. J. Med Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 159B, 131-140.

Fried, R., Petty, C. R., Surman, C. B., Reimer, B., Aleardi, M., Martin, J. M., Coughlin, J. F. & Biederman, J. (2006). Characterizing impaired driving in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled study. J. Clin. Psychiatry 67, 567-574.

Frodl, T. & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. Acta Psychiatr. Scand. 125, 114-126.

Furczyk, K., Schutova, B., Michel, T. M., Thome, J. & Buttner, A. (2013). The neurobiology of suicide - A Review of post-mortem studies. J. Mol. Psychiatry 1, 2.

Furczyk, K. & Thome, J. (2014). Adult ADHD and suicide. Atten. Defic. Hyperact. Disord. 6, 153-158.

Gajewski, P. D., Stoerig, P. & Falkenstein, M. (2008). ERP--correlates of response selection in a response conflict paradigm. Brain Res. 1189, 127-134.

Gallagher, R. & Blader, J. (2001). The diagnosis and neuropsychological assessment of adult attention deficit/hyperactivity disorder. Scientific study and practical guidelines. Ann. N. Y. Acad. Sci. 931, 148-171.

Geburek, A. J., Rist, F., Gediga, G., Stroux, D. & Pedersen, A. (2013). Electrophysiological indices of error monitoring in juvenile and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)--a meta-analytic appraisal. Int. J. Psychophysiol. 87, 349-362.

Gibbons, R. D., Hedeker, D., Waternaux, C. & Davis, J. M. (1988). Random regression models: a comprehensive approach to the analysis of longitudinal psychiatric data. Psychopharmacol. Bull. 24, 438-443.

Gilmore, C. S., Malone, S. M. & Iacono, W. G. (2012). Is the P3 amplitude reduction seen in externalizing psychopathology attributable to stimulus sequence effects? Psychophysiology 49, 248-251.

Gogtay, N., Giedd, J. & Rapoport, J. L. (2002). Brain development in healthy, hyperactive, and psychotic children. Arch. Neurol. 59, 1244-1248.

Golden, C. J. (1975). A group version of the Stroop Color and Word Test. J. Pers. Assess. 39, 386-388.

Golubchik, P., Shalev, L., Tsamir, D., Manor, I. & Weizman, A. (2019). High pretreatment cognitive impulsivity predicts response of oppositional symptoms to methylphenidate in patients with attention-deficit hyperactivity disorder/oppositional defiant disorder. Int. Clin. Psychopharmacol. 34, 138-142.

Grane, V. A., Endestad, T., Pinto, A. F. & Solbakk, A. K. (2014). Attentional control and subjective executive function in treatment-naive adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. PLoS. One. 9, e115227.

Greven, C. U., Bralten, J., Mennes, M., O'Dwyer, L., van Hulzen, K. J., Rommelse, N., Schweren, L. J., Hoekstra, P. J., Hartman, C. A., Heslenfeld, D., Oosterlaan, J., Faraone, S. V., Franke, B., Zwiers, M. P., Arias-Vasquez, A. & Buitelaar, J. K. (2015). Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. JAMA Psychiatry 72, 490-499.

Halperin, J. M. & Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychol. Bull. 132, 560-581.

Hamano, T., Luders, H. O., Ikeda, A., Collura, T. F., Comair, Y. G. & Shibasaki, H. (1997). The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 104, 257-268.

Happaney, K., Zelazo, P. D. & Stuss, D. T. (2004). Development of orbitofrontal function: current themes and future directions. Brain Cogn 55, 1-10.

Harnishfeger, K. K. & Pope, R. S. (1996). Intending to forget: the development of cognitive inhibition in directed forgetting. J. Exp. Child Psychol. 62, 292-315.

Harpin, V., Mazzone, L., Raynaud, J. P., Kahle, J. & Hodgkins, P. (2016). Long-Term Outcomes of ADHD: A Systematic Review of Self-Esteem and Social Function. J. Atten. Disord. 20, 295-305.

Hawton, A., Green, C., Telford, C., Zajicek, J. & Wright, D. (2012). Using the Multiple Sclerosis Impact Scale to estimate health state utility values: mapping from the MSIS-29, version 2, to the EQ-5D and the SF-6D. Value. Health 15, 1084-1091.

Hechtman, L. & Weiss, G. (1986). Controlled prospective fifteen year follow-up of hyperactives as adults: non-medical drug and alcohol use and anti-social behaviour. Can. J. Psychiatry 31, 557-567.

Herrmann, M. J., Rommler, J., Ehlis, A. C., Heidrich, A. & Fallgatter, A. J. (2004). Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). Brain Res Cogn Brain Res 20, 294-299.

Hervey, A. S., Epstein, J. N. & Curry, J. F. (2004). Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Neuropsychology. 18, 485-503.

Hesslinger, B., Tebartz van, E. L., Thiel, T., Haegele, K., Hennig, J. & Ebert, D. (2002). Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. Neurosci. Lett. 328, 319-321.

Hikosaka, O. & Isoda, M. (2010). Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. Trends Cogn Sci. 14, 154-161.

Hill J, Inder T, Neil J, Dierker D, Harwell J, Van ED. Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:13135-13140.

Hochberg, Y. (1988). A sharper Bonferroni procedure for multiple significance testing. Biometrika 75, 800-802.

Homack, S. & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. Arch. Clin. Neuropsychol. 19, 725-743.

Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S. J., van Hulzen, K. J. E., Medland, S. E., Shumskaya, E., Jahanshad, N., Zeeuw, P., Szekely, E., Sudre, G., Wolfers, T., Onnink, A. M. H., Dammers, J. T., Mostert, J. C., Vives-Gilabert, Y., Kohls, G., Oberwelland, E., Seitz, J., Schulte-Ruther, M., Ambrosino, S., Doyle, A. E., Hovik, M. F., Dramsdahl, M., Tamm, L., van Erp, T. G. M., Dale, A., Schork, A., Conzelmann, A., Zierhut, K., Baur, R., McCarthy, H., Yoncheva, Y. N., Cubillo, A., Chantiluke, K., Mehta, M. A., Paloyelis, Y., Hohmann, S., Baumeister, S., Bramati, I., Mattos, P., Tovar-Moll, F., Douglas, P., Banaschewski, T., Brandeis, D., Kuntsi, J., Asherson, P., Rubia, K., Kelly, C., Martino, A. D., Milham, M. P., Castellanos, F. X., Frodl, T., Zentis, M., Lesch, K. P., Reif, A., Pauli, P., Jernigan, T. L., Haavik, J., Plessen, K. J., Lundervold, A. J., Hugdahl, K., Seidman, L. J., Biederman, J., Rommelse, N., Heslenfeld, D. J., Hartman, C. A., Hoekstra, P. J., Oosterlaan, J., Polier, G. V., Konrad, K., Vilarroya, O., Ramos-Quiroga, J. A., Soliva, J. C., Durston, S., Buitelaar, J. K., Faraone, S. V., Shaw, P., Thompson, P. M. & Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. Lancet. Psychiatry. 4, 310-319.

Hughes, C., Leboyer, M. & Bouvard, M. (1997). Executive function in parents of children with autism. Psychol. Med. 27, 209-220.

Hughes, C., Russell, J. & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. Neuropsychologia 32, 477-492.

Hughes, G., Mathan, S. & Yeung, N. (2013). EEG indices of reward motivation and target detectability in a rapid visual detection task. Neuroimage. 64, 590-600.

Hultin, L., Rossini, P., Romani, G. L., Hogstedt, P., Tecchio, F. & Pizzella, V. (1996). Neuromagnetic localization of the late component of the contingent negative variation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 98, 435-448.

Huster, R. J., Eichele, T., Enriquez-Geppert, S., Wollbrink, A., Kugel, H., Konrad, C. & Pantev, C. (2011). Multimodal imaging of functional networks and event-related potentials in performance monitoring. Neuroimage. 56, 1588-1597.

Hynd, G. W., Hern, K. L., Novey, E. S., Eliopulos, D., Marshall, R., Gonzalez, J. J. & Voeller, K. K. (1993). Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. J. Child Neurol. 8, 339-347.

Ikeda, A., Shibasaki, H., Nagamine, T., Terada, K., Kaji, R., Fukuyama, H. & Kimura, J. (1994). Dissociation between contingent negative variation and Bereitschaftspotential in a patient with cerebellar efferent lesion. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 90, 359-364.

Impey, M. & Heun, R. (2012). Completed suicide, ideation and attempt in attention deficit hyperactivity disorder. Acta Psychiatr. Scand. 125, 93-102.

Itami, S. & Uno, H. (2002). Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks. Neuroreport 13, 2453-2457.

Jacob, C. P., Romanos, J., Dempfle, A., Heine, M., Windemuth-Kieselbach, C., Kruse, A., Reif, A., Walitza, S., Romanos, M., Strobel, A., Brocke, B., Schafer, H., Schmidtke, A., Boning, J. & Lesch, K. P. (2007). Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 257, 309-317.

Jacobson, L. A., Williford, A. P. & Pianta, R. C. (2011). The role of executive function in children's competent adjustment to middle school. Child Neuropsychol. 17, 255-280.

Jahanshahi, M. & Hallett, M. (2003). The Bereitschaftspotential. Springer Science+Business Media, LLC: New York.

Jensen, C. M. & Steinhausen, H. C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. Atten. Defic. Hyperact. Disord. 7, 27-38.

Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Lenora, N., Newcorn, J. H., Abikoff, H. B., March, J. S., Arnold, L. E., Cantwell, D. P., Conners, C. K., Elliott, G. R., Greenhill, L. L., Hechtman, L., Hoza, B., Pelham, W. E., Severe, J. B., Swanson, J. M., Wells, K. C., Wigal, T. & Vitiello, B. (2001). ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 40, 147-158.

Jensen, P. S., Martin, D. & Cantwell, D. P. (1997). Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 36, 1065-1079.

Johansen, E. B., Aase, H., Meyer, A. & Sagvolden, T. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) behaviour explained by dysfunctioning reinforcement and extinction processes. Behav. Brain Res. 130, 37-45.

John A.Michon (1985). A critical view of driverbehavior models: What do we know, what should we do? Human behavior and traffic safety , 485-520.

Johnson, K. A., Barry, E., Bellgrove, M. A., Cox, M., Kelly, S. P., Daibhis, A., Daly, M., Keavey, M., Watchorn, A., Fitzgerald, M., McNicholas, F., Kirley, A., Robertson, I. H. & Gill, M. (2008). Dissociation in response to methylphenidate on response variability in a group of medication naive children with ADHD. Neuropsychologia 46, 1532-1541.

Johnson, K. A., Kelly, S. P., Bellgrove, M. A., Barry, E., Cox, M., Gill, M. & Robertson, I. H. (2007). Response variability in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for neuropsychological heterogeneity. Neuropsychologia 45, 630-638.

Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood: a Go/Nogo ERP study. Brain Res. 1097, 181-193.

Jonsdottir, S., Bouma, A., Sergeant, J. A. & Scherder, E. J. (2005). The impact of specific language impairment on working memory in children with ADHD combined subtype. Arch. Clin. Neuropsychol. 20, 443-456.

Kakuszi,B., Bitter, I. & Czobor, P. (2018). Suicidal ideation in adult ADHD: Gender difference with a specific psychopathological profile. Compr. Psychiatry 85, 23-29.

Kakuszi, B., Tombor, L., Papp, S., Bitter, I. & Czobor, P. (2016). Altered response-preparation in patients with adult ADHD: A high-density ERP study. Psychiatry Res Neuroimaging 249, 57-66.

Kakuszi, B., Szuromi, B., Bitter, I. & Czobor, P. (2020). Attention deficit hyperactivity disorder: Last in, first out - delayed brain maturation with an accelerated decline? Eur. Neuropsychopharmacol. 34, 65-75.

Karalunas, S. L., Geurts, H. M., Konrad, K., Bender, S. & Nigg, J. T. (2014). Annual research review: Reaction time variability in ADHD and autism spectrum disorders: measurement and mechanisms of a proposed trans-diagnostic phenotype. J. Child Psychol Psychiatry 55, 685-710.

Karalunas, S. L., Huang-Pollock, C. L. & Nigg, J. T. (2012). Decomposing attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-related effects in response speed and variability. Neuropsychology. 26, 684-694.

Karalunas, S. L., Weigard, A. & Alperin, B. (2020). Emotion-Cognition Interactions in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Increased Early Attention Capture and Weakened Attentional Control in Emotional Contexts. Biol. Psychiatry Cogn Neurosci. Neuroimaging 5, 520-529.

Kessler, R. C., Adler, L., Ames, M., Demler, O., Faraone, S., Hiripi, E., Howes, M. J., Jin, R., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B. & Walters, E. E. (2005a). The World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. Psychol. Med. 35, 245-256.

Kessler, R. C., Adler, L. A., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Faraone, S. V., Greenhill, L. L., Jaeger, S., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B. & Zaslavsky, A. M. (2005b). Patterns and predictors of attention-deficit/hyperactivity disorder persistence into adulthood: results from the national comorbidity survey replication. Biol. Psychiatry 57, 1442-1451.

Klein, C., Wendling, K., Huettner, P., Ruder, H. & Peper, M. (2006). Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry 60, 1088-1097.

Klein, M., Walters, R. K., Demontis, D., Stein, J. L., Hibar, D. P., Adams, H. H., Bralten, J., Roth, M. N., Schachar, R., Sonuga-Barke, E., Mattheisen, M., Neale, B. M., Thompson, P. M., Medland, S. E., Borglum, A. D., Faraone, S. V., Arias-Vasquez, A. & Franke, B. (2019). Genetic Markers of ADHD-Related Variations in Intracranial Volume. Am. J. Psychiatry 176, 228-238.

Kleine, D. R., Naaijen, J., Rosa, M., Aggensteiner, P. M., Banaschewski, T., Saam, M. C., Schulze, U. M. E., Sethi, A., Craig, M. C., Sagar-Ouriaghli, I., Santosh, P., Castro-Fornieles, J., Penzol, M. J., Arango, C., Werhahn, J. E., Brandeis, D., Franke, B., Glennon, J., Buitelaar, J. K., Hoekstra, P. J. & Dietrich, A. (2020). Executive functioning and emotion recognition in youth with oppositional defiant disorder and/or conduct disorder. World J. Biol. Psychiatry , 1-13.

Klorman, R., Hazel-Fernandez, L. A., Shaywitz, S. E., Fletcher, J. M., Marchione, K. E., Holahan, J. M., Stuebing, K. K. & Shaywitz, B. A. (1999). Executive functioning deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder are independent of oppositional defiant or reading disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 38, 1148-1155.

Knezevic, M. & Marinkovic, K. (2017). Neurodynamic correlates of response inhibition from emerging to mid adulthood. Cogn Dev. 43, 106-118.

Knobloch H, Pasamanick B (1959) Syndrome of minimal cerebral damage in infancy. JAMA 170:1384–1387

Knouse, L. E. & Safren, S. A. (2010). Current status of cognitive behavioral therapy for adult attention-deficit hyperactivity disorder. Psychiatr. Clin. North Am. 33, 497-509.

Koch, I., Gade, M. & Philipp, A. M. (2004). Inhibition of response mode in task switching. Exp. Psychol. 51, 52-58.

Kornhuber, H. H. & Deecke, L. (1965). [CHANGES IN THE BRAIN POTENTIAL IN VOLUNTARY MOVEMENTS AND PASSIVE MOVEMENTS IN MAN: READINESS POTENTIAL AND REAFFERENT POTENTIALS]. Pflugers Arch. Gesamte Physiol Menschen. Tiere. 284, 1-17.

Krause, J. (2008). SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert. Rev. Neurother. 8, 611-625.

Kuntsi, J. & Klein, C. (2012). Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links. Curr. Top. Behav Neurosci. 9, 67-91.

Lahey, B. B., Pelham, W. E., Loney, J., Lee, S. S. & Willcutt, E. (2005). Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. Arch. Gen. Psychiatry 62, 896-902.

Lambert, N. M. (1988). Adolescent outcomes for hyperactive children. Perspectives on general and specific patterns of childhood risk for adolescent educational, social, and mental health problems. Am. Psychol. 43, 786-799.

Lang P.J., Bradley M.M., . & Cuthbert B.N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Techical Report A-8. University of Florida: Gainesville, FL.

Lang P.J et al. (2005). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6. Gainesville:University of Florida.

Lange, K. W., Reichl, S., Lange, K. M., Tucha, L. & Tucha, O. (2010). The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten. Defic. Hyperact. Disord. 2, 241-255.

Lansbergen, M. M., Kenemans, J. L. & van, E. H. (2007). Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and meta-analysis. Neuropsychology. 21, 251-262.

Lara, C., Fayyad, J., de, G. R., Kessler, R. C., guilar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demytteneare, K., de, G. G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Lepine, J. P., Mora, M. E., Ormel, J., Posada-Villa, J. & Sampson, N. (2009). Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. Biol. Psychiatry 65, 46-54.

Laura L.Brock,et al (2009). The contributions of 'hot' and 'cool' executive function to children's academic achievement, learning-related behaviors, and engagement in kindergarten. Early Childhood Research Quarterly 24, 337-349.

Lazar, J. W. & Frank, Y. (1998). Frontal systems dysfunction in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and learning disabilities. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 10, 160-167.

Levy, F. & Farrow, M. (2001). Working memory in ADHD: prefrontal/parietal connections. Curr. Drug Targets. 2, 347-352.

Lijffijt, M., Kenemans, J. L., Verbaten, M. N. & van, E. H. (2005). A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? J. Abnorm. Psychol 114, 216-222.

Lipszyc, J. & Schachar, R. (2010). Inhibitory control and psychopathology: a meta-analysis of studies using the stop signal task. J. Int. Neuropsychol. Soc. 16, 1064-1076.

Loeber, R. & Stouthamer-Loeber, M. (1998). Development of juvenile aggression and violence. Some common misconceptions and controversies. Am. Psychol. 53, 242-259.

Lovejoy, D. W., Ball, J. D., Keats, M., Stutts, M. L., Spain, E. H., Janda, L. & Janusz, J. (1999). Neuropsychological performance of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): diagnostic classification estimates for measures of frontal lobe/executive functioning. J. Int. Neuropsychol. Soc. 5, 222-233.

Lovejoy, M. C. & Rasmussen, N. H. (1990). The validity of vigilance tasks in differential diagnosis of children referred for attention and learning problems. J. Abnorm. Child Psychol 18, 671-681.

Ludwig, B., Roy, B., Wang, Q., Birur, B. & Dwivedi, Y. (2017). The Life Span Model of Suicide and Its Neurobiological Foundation. Front Neurosci. 11, 74.

Lukito, S., Norman, L., Carlisi, C., Radua, J., Hart, H., Simonoff, E. & Rubia, K. (2020). Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. Psychol Med 50, 894-919.

Makris, N., Biederman, J., Valera, E. M., Bush, G., Kaiser, J., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Faraone, S. V. & Seidman, L. J. (2007). Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Cereb. Cortex 17, 1364-1375.

Mannuzza, S., Klein, R. G. & Moulton, J. L., III (2003). Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? J. Atten. Disord. 7, 93-100.

Mannuzza, S., Klein, R. G. & Moulton, J. L., III (2008). Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. Psychiatry Res. 160, 237-246.

Marchetta, N. D., Hurks, P. P., De Sonneville, L. M., Krabbendam, L. & Jolles, J. (2008). Sustained and focused attention deficits in adult ADHD. J. Atten. Disord. 11, 664-676.

Maria A.Ramos-Olazagasti, F. X. C. S. R. G. K. (2018). Predicting the Adult Functional Outcomes of Boys with ADHD 33 Years Later. Journal of the American Academy of Child & AdolescentPsychiatry .

Martins, B., Ponzio, A., Velasco, R., Kaplan, J. & Mather, M. (2015). Dedifferentiation of emotion regulation strategies in the aging brain. Soc. Cogn Affect. Neurosci. 10, 840-847.

Martinussen, R., Hayden, J., Hogg-Johnson, S. & Tannock, R. (2005). A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 44, 377-384.

Mathalon, D. H., Whitfield, S. L. & Ford, J. M. (2003). Anatomy of an error: ERP and fMRI. Biol. Psychol 64, 119-141.

Mather, M. (2016). The Affective Neuroscience of Aging. Annu. Rev. Psychol 67, 213-238.

Mather, M. & Carstensen, L. L. (2003). Aging and attentional biases for emotional faces. Psychol Sci. 14, 409-415.

Mayer, K., Blume, F., Wyckoff, S. N., Brokmeier, L. L. & Strehl, U. (2016). Neurofeedback of slow cortical potentials as a treatment for adults with Attention Deficit-/Hyperactivity Disorder. Clin. Neurophysiol. 127, 1374-1386.

McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Chua, S. E., Murphy, D. G., Suckling, J., Tai, K. S., Yip, L. K., Leung, P. & Ho, T. P. (2007). Mapping brain structure in

attention deficit-hyperactivity disorder: a voxel-based MRI study of regional grey and white matter volume. Psychiatry Res. 154, 171-180.

Meares, R., Schore, A. & Melkonian, D. (2011). Is borderline personality a particularly right hemispheric disorder? A study of P3a using single trial analysis. Aust. N. Z. J. Psychiatry 45, 131-139.

Medford, N. & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. Brain Struct. Funct. 214, 535-549.

Meier, N. M., Perrig, W. & Koenig, T. (2012). Neurophysiological correlates of delinquent behaviour in adult subjects with ADHD. Int. J. Psychophysiol. 84, 1-16.

Menon, V. & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. Brain Struct. Funct. 214, 655-667.

Merkel, R. L., Jr., Nichols, J. Q., Fellers, J. C., Hidalgo, P., Martinez, L. A., Putziger, I., Burket, R. C. & Cox, D. J. (2016). Comparison of On-Road Driving Between Young Adults With and Without ADHD. J. Atten. Disord. 20, 260-269.

Messina, L. F., Tiedemann, K. B., de Andrade, E. R. & Primi, R. (2006). Assessment of working memory in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Atten. Disord. 10, 28-35.

Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. J. Neurosci. 21, 700-712.

Miller, M., Ho, J. & Hinshaw, S. P. (2012a). Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood. Neuropsychology. 26, 278-287.

Miller, M., Nevado-Montenegro, A. J. & Hinshaw, S. P. (2012b). Childhood executive function continues to predict outcomes in young adult females with and without childhood-diagnosed ADHD. J. Abnorm. Child Psychol 40, 657-668.

Morriss, J., Taylor, A. N., Roesch, E. B. & van Reekum, C. M. (2013). Still feeling it: the time course of emotional recovery from an attentional perspective. Front Hum. Neurosci. 7, 201.

Nakao, T., Radua, J., Rubia, K. & Mataix-Cols, D. (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. Am. J. Psychiatry. 168, 1154-1163.

Narad, M. E., Garner, A. A., Antonini, T. N., Kingery, K. M., Tamm, L., Calhoun, H. R. & Epstein, J. N. (2018). Negative Consequences of Poor Driving Outcomes Reported by Adolescents With and Without ADHD. J. Atten. Disord. 22, 1109-1112.

Nashiro, K., Sakaki, M. & Mather, M. (2012). Age differences in brain activity during emotion processing: reflections of age-related decline or increased emotion regulation? Gerontology 58, 156-163.

NICE (2016). NICE Project Team. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE Clinical guidline.

Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W. & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of response conflict and trial type frequency. Cogn Affect. Behav. Neurosci. 3, 17-26.

Nigg, J. T. & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. Dev. Psychopathol. 17, 785-806.

Nijmeijer, J. S. (2008). Attention-deficit/hyperactivity disorder and social dysfunctioning. Clinical Psychological Review , 672-708.

Norman, L. J., Carlisi, C., Lukito, S., Hart, H., Mataix-Cols, D., Radua, J. & Rubia, K. (2016). Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-

Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. JAMA Psychiatry 73, 815-825.

O'Connell, R. G., Balsters, J. H., Kilcullen, S. M., Campbell, W., Bokde, A. W., Lai, R., Upton, N. & Robertson, I. H. (2012). A simultaneous ERP/fMRI investigation of the P300 aging effect. Neurobiol. Aging 33, 2448-2461.

Okazaki, S., Hosokawa, M., Kawakubo, Y., Ozaki, H., Maekawa, H. & Futakami, S. (2004). Developmental change of neurocognitive motor behavior in a continuous performance test with different interstimulus intervals. Clin. Neurophysiol. 115, 1104-1113.

Onnink, A. M., Zwiers, M. P., Hoogman, M., Mostert, J. C., Kan, C. C., Buitelaar, J. & Franke, B. (2014). Brain alterations in adult ADHD: effects of gender, treatment and comorbid depression. Eur. Neuropsychopharmacol. 24, 397-409.

Oostenveld, R. & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. Clin. Neurophysiol. 112, 713-719.

Oosterlaan, J., Scheres, A. & Sergeant, J. A. (2005). Which executive functioning deficits are associated with AD/HD, ODD/CD and comorbid AD/HD+ODD/CD? J. Abnorm. Child Psychol. 33, 69-85.

Overmeyer, S., Bullmore, E. T., Suckling, J., Simmons, A., Williams, S. C., Santosh, P. J. & Taylor, E. (2001). Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. Psychol. Med. 31, 1425-1435.

Pamela W.Garner & Badiyyah Waajid (2012). Emotion Knowledge and Self-Regulation as Predictors of Preschoolers' Cognitive Ability, Classroom Behavior, and Social Competence . Journal of Psychoeducational Assessment .

Peterson, E. & Welsh, M. C. (2014). Development of Hot and Cool Executive Functions in Childhood and Adolescence: Are We Getting Warmer? In Handbook of

Executive Functioning, (ed. S. Goldstein and J. A. Naglieri), pp. 45-65. Springer Science + Business Media: New York.

Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Roth, W. T. & Kopell, B. S. (1980). Age differences in P3-reaction time associations. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 49, 257-265.

Pfefferbaum, A., Ford, J. M., Weller, B. J. & Kopell, B. S. (1985). ERPs to response production and inhibition. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 60, 423-434.

Pingault, J. B., Cote, S. M., Lacourse, E., Galera, C., Vitaro, F. & Tremblay, R. E. (2013). Childhood hyperactivity, physical aggression and criminality: a 19-year prospective population-based study. PLoS. One. 8, e62594.

Polanczyk, G. & Rohde, L. A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. Curr. Opin. Psychiatry 20, 386-392.

Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. Clin. Neurophysiol. 118, 2128-2148.

Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. Annu. Rev. Neurosci. 13, 25-42.

Powell, K. B. & Voeller, K. K. (2004). Prefrontal executive function syndromes in children. J. Child Neurol. 19, 785-797.

Rabbitt, P. M. (1966a). Error correction time without external error signals. Nature 212, 438.

Rabbitt, P. M. (1966b). Errors and error correction in choice-response tasks. J. Exp. Psychol. 71, 264-272.

Randall, W. M. & Smith, J. L. (2011). Conflict and inhibition in the cued-Go/NoGo task. Clin. Neurophysiol. 122, 2400-2407.

Rapport, L. J., Van, V. A., Tzelepis, A. & Friedman, S. R. (2001). Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. Clin. Neuropsychol. 15, 479-491.

Rapport, M. D., Alderson, R. M., Kofler, M. J., Sarver, D. E., Bolden, J. & Sims, V. (2008). Working memory deficits in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the contribution of central executive and subsystem processes. J. Abnorm. Child Psychol 36, 825-837.

Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. Cereb Cortex 2005;15:1676-1689.

Ries, A. J. & Larkin, G. B. (2013). Stimulus and response-locked P3 activity in a dynamic rapid serial visual presentation (RSVP) task. In (Anonymous).

Reisberg B, Franssen EH, Souren LE, Auer SR, Akram I, Kenowsky S. Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2002;17:202-212.

Rodriguez-Jimenez, R., Cubillo, A., Jimenez-Arriero, M. A., Ponce, G., ragues-Figuero, M. & Palomo, T. (2006). [Executive dysfunctions in adults with attention deficit hyperactivity disorder]. Rev. Neurol. 43, 678-684.

Rosahl, S. K. & Knight, R. T. (1995). Role of prefrontal cortex in generation of the contingent negative variation. Cereb. Cortex 5, 123-134.

Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C. & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. Prog. Neurobiol. 83, 375-400.

Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A. & Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. Am. J. Psychiatry 156, 891-896.

Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J. & Taylor, E. (2003). Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. Neuroimage. 20, 351-358.

Rubia, K., Smith, A. B., Brammer, M. J. & Taylor, E. (2007). Temporal lobe dysfunction in medication-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during attention allocation and its relation to response variability. Biol. Psychiatry 62, 999-1006.

Ruffman, T., Henry, J. D., Livingstone, V. & Phillips, L. H. (2008). A meta-analytic review of emotion recognition and aging: implications for neuropsychological models of aging. Neurosci. Biobehav. Rev. 32, 863-881.

Ryan, M., Martin, R., Denckla, M. B., Mostofsky, S. H. & Mahone, E. M. (2010). Interstimulus jitter facilitates response control in children with ADHD. J. Int. Neuropsychol. Soc. 16, 388-393.

Salum, G. A., Sergeant, J., Sonuga-Barke, E., Vandekerckhove, J., Gadelha, A., Pan, P. M., Moriyama, T. S., Graeff-Martins, A. S., de Alvarenga, P. G., do Rosario, M. C., Manfro, G. G., Polanczyk, G. & Rohde, L. A. (2014). Specificity of basic information processing and inhibitory control in attention deficit hyperactivity disorder. Psychol. Med. 44, 617-631.

Satterfield, J., Swanson, J., Schell, A. & Lee, F. (1994). Prediction of antisocial behavior in attention-deficit hyperactivity disorder boys from aggression/defiance scores. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 33, 185-190.

Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 16, 367-378.

Schneider, M., Retz, W., Coogan, A., Thome, J. & Rosler, M. (2006). Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)--a neurological view. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 256 Suppl 1, i32-i41.

Schoechlin, C. & Engel, R. R. (2005). Neuropsychological performance in adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of empirical data. Arch. Clin. Neuropsychol. 20, 727-744.

Schoffski, O., Sohn, S. & Happich, M. (2008). [Overall burden to society caused by hyperkinetic syndrome (HKS) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)]. Gesundheitswesen 70, 398-403.

Schurger, A., Sitt, J. D. & Dehaene, S. (2012). An accumulator model for spontaneous neural activity prior to self-initiated movement. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 109, E2904-E2913.

Seidman, L. J., Biederman, J., Faraone, S. V., Weber, W. & Ouellette, C. (1997). Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: performance of children and adolescents from a large clinically referred sample. J. Consult Clin. Psychol. 65, 150-160.

Seidman, L. J., Biederman, J., Liang, L., Valera, E. M., Monuteaux, M. C., Brown, A., Kaiser, J., Spencer, T., Faraone, S. V. & Makris, N. (2011). Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. Biol. Psychiatry 69, 857-866.

Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Filipek, P., Biederman, J., Bekken, K. & Renshaw, P. F. (2000). Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 39, 477-484.

Sergeant, J. A. (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. Neurosci. Biobehav. Rev. 24, 7-12.

Sergeant, J. A. (2005). Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. Biol. Psychiatry. 57, 1248-1255.

Sergeant, J. A., Oosterlaan, J. & van der Meere, J. (1999). Information Processing and Energetic Factors in Attention-Deficits/Hyperactivity Disorder . In Handbook of Disruptive Behavior Disorders, (ed. H. A. E. Quay H.C), pp. 75-104.

Shaffer, D., Gould, M. S., Fisher, P., Trautman, P., Moreau, D., Kleinman, M. & Flory, M. (1996). Psychiatric diagnosis in child and adolescent suicide. Arch. Gen. Psychiatry 53, 339-348.

Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J. & Rapoport, J. L. (2007a). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 104, 19649-19654.

Shaw, P., Gornick, M., Lerch, J., Addington, A., Seal, J., Greenstein, D., Sharp, W., Evans, A., Giedd, J. N., Castellanos, F. X. & Rapoport, J. L. (2007b). Polymorphisms of the dopamine D4 receptor, clinical outcome, and cortical structure in attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch. Gen. Psychiatry 64, 921-931.

Shaw, P., Lerch, J., Greenstein, D., Sharp, W., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., Castellanos, F. X. & Rapoport, J. (2006). Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch. Gen. Psychiatry 63, 540-549.

Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A. & Greenstein, D. (2012). Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry 72, 191-197.

Sherman, D. K., Iacono, W. G. & McGue, M. K. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 36, 745-753.

Silk, T. J., Vance, A., Rinehart, N., Egan, G., O'Boyle, M., Bradshaw, J. L. & Cunnington, R. (2005). Fronto-parietal activation in attention-deficit hyperactivity

disorder, combined type: functional magnetic resonance imaging study. Br. J. Psychiatry 187, 282-283.

Simmonds, D. J., Pekar, J. J. & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. Neuropsychologia 46, 224-232.

Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Meszaros, A. & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br. J. Psychiatry 194, 204-211.

Sobanski, E. (2006). Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 256 Suppl 1, i26-i31.

Spronk, M., Jonkman, L. M. & Kemner, C. (2008). Response inhibition and attention processing in 5- to 7-year-old children with and without symptoms of ADHD: An ERP study. Clin. Neurophysiol. 119, 2738-2752.

St Jacques, P. L., Dolcos, F. & Cabeza, R. (2009). Effects of aging on functional connectivity of the amygdala for subsequent memory of negative pictures: a network analysis of functional magnetic resonance imaging data. Psychol Sci. 20, 74-84.

St, J. P., Dolcos, F. & Cabeza, R. (2010). Effects of aging on functional connectivity of the amygdala during negative evaluation: a network analysis of fMRI data. Neurobiol. Aging 31, 315-327.

Stattin, H. & Magnusson, D. (1989). The role of early aggressive behavior in the frequency, seriousness, and types of later crime. J. Consult Clin. Psychol. 57, 710-718.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of ExperimentalPsychology. 643-662.

Surman, C. B., Biederman, J., Spencer, T., Miller, C. A., McDermott, K. M. & Faraone, S. V. (2013). Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. Atten. Defic. Hyperact. Disord. 5, 273-281.

Suskauer, S. J., Simmonds, D. J., Caffo, B. S., Denckla, M. B., Pekar, J. J. & Mostofsky, S. H. (2008). fMRI of intrasubject variability in ADHD: anomalous premotor activity with prefrontal compensation. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 47, 1141-1150.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science 150, 1187-1188.

Sutton, S., Tueting, P., Zubin, J. & John, E. R. (1967). Information delivery and the sensory evoked potential. Science 155, 1436-1439.

Szuromi, B., Czobor, P., Komlosi, S. & Bitter, I. (2011). P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. Psychol. Med. 41, 1529-1538.

Tamm, L., Menon, V. & Reiss, A. L. (2002). Maturation of brain function associated with response inhibition. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 41, 1231-1238.

Tamm, L., Narad, M. E., Antonini, T. N., O'Brien, K. M., Hawk, L. W., Jr. & Epstein, J. N. (2012). Reaction time variability in ADHD: a review. Neurotherapeutics. 9, 500-508.

Tarter, R. E., Hegedus, A. M. & Gavaler, J. S. (1985). Hyperactivity in sons of alcoholics. J. Stud. Alcohol 46, 259-261.

Tarter, R. E., Kirisci, L., Feske, U. & Vanyukov, M. (2007). Modeling the pathways linking childhood hyperactivity and substance use disorder in young adulthood. Psychol. Addict. Behav. 21, 266-271.

Teicher, M. H., Lowen, S. B., Polcari, A., Foley, M. & McGreenery, C. E. (2004). Novel strategy for the analysis of CPT data provides new insight into the effects of methylphenidate on attentional states in children with ADHD. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 14, 219-232.

Tsermentseli, S. & Poland, S. E. (2016). Cool versus hot executive function: A new approach to executive function. Encephalos 53, 11-14.

Turecki, G. & Brent, D. A. (2016). Suicide and suicidal behaviour. Lancet 387, 1227-1239.

Turecki, G., Brent, D. A., Gunnell, D., O'Connor, R. C., Oquendo, M. A., Pirkis, J. & Stanley, B. H. (2019). Suicide and suicide risk. Nat. Rev. Dis. Primers. 5, 74.

Tye, C., Asherson, P., Ashwood, K. L., Azadi, B., Bolton, P. & McLoughlin, G. (2014). Attention and inhibition in children with ASD, ADHD and co-morbid ASD + ADHD: an event-related potential study. Psychol. Med. 44, 1101-1116.

Ullsperger, M., Fischer, A. G., Nigbur, R. & Endrass, T. (2014). Neural mechanisms and temporal dynamics of performance monitoring. Trends Cogn Sci. 18, 259-267.

Ullsperger, M. & King, J. A. (2010). Proactive and reactive recruitment of cognitive control: Comment on Hikosaka and Isoda. Trends Cogn Sci. 14, 191-192.

Ullsperger, M. & von Cramon, D. Y. (2001). Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. Neuroimage. 14, 1387-1401.

Unal, M., O'Mahony, E., Dunne, C., Meagher, D. & Adamis, D. (2019). The clinical utility of three visual attention tests to distinguish adults with ADHD from normal controls. Riv. Psichiatr. 54, 211-217.

Vaidya, C. J. (2012). Neurodevelopmental abnormalities in ADHD. Curr. Top. Behav Neurosci. 9, 49-66.

Valera, E. M., Faraone, S. V., Biederman, J., Poldrack, R. A. & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry 57, 439-447.

Valera, E. M., Faraone, S. V., Murray, K. E. & Seidman, L. J. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry 61, 1361-1369.

van der Meere, J., Vreeling, H. J. & Sergeant, J. (1992). A motor presetting study in hyperactive, learning disabled and control children. J. Child. Psychol. Psychiatry. 33, 1347-1354.

van der Molen, M. W. (2000). Developmental changes in inhibitory processing: evidence from psychophysiological measures. Biol. Psychol. 54, 207-239.

van Dinteren, R., Arns, M., Jongsma, M. L. & Kessels, R. P. (2014). Combined frontal and parietal P300 amplitudes indicate compensated cognitive processing across the lifespan. Front Aging Neurosci. 6, 294.

van Meel, C. S., Heslenfeld, D. J., Oosterlaan, J. & Sergeant, J. A. (2007). Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of error processing. Psychiatry Res. 151, 211-220.

van, V., Vincent & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. Physiol Behav 77, 477-482.

Vance, A., Silk, T. J., Casey, M., Rinehart, N. J., Bradshaw, J. L., Bellgrove, M. A. & Cunnington, R. (2007). Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. Mol. Psychiatry 12, 826-32, 793.

Vara, A. S., Pang, E. W., Vidal, J., Anagnostou, E. & Taylor, M. J. (2014). Neural mechanisms of inhibitory control continue to mature in adolescence. Dev. Cogn Neurosci. 10, 129-139.

Vicki Anderson, P. J. A. R. K. J. M. M. S.-S. (2008). Development and assessment of executive function: From preschool to adolescence. Psychology .

Vinding, M. C., Jensen, M. & Overgaard, M. (2014). Distinct electrophysiological potentials for intention in action and prior intention for action. Cortex 50, 86-99.

Vogt, B. A. (2019). Cingulate impairments in ADHD: Comorbidities, connections, and treatment. Handb. Clin. Neurol. 166, 297-314.

Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. Cogn Affect. Behav. Neurosci. 3, 255-274.

Wakefield, J. C. (2015). DSM-5, psychiatric epidemiology and the false positives problem. Epidemiol. Psychiatr. Sci. 24, 188-196.

Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., Mccallum, W. C. & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature 203, 380-384.

Wang, J., Jiang, T., Cao, Q. & Wang, Y. (2007). Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. AJNR Am. J. Neuroradiol. 28, 543-547.

Waxmonsky, J. (2003). Assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children with comorbid psychiatric illness. Curr. Opin. Pediatr. 15, 476-482.

Weiss, M., Worling, D. & Wasdell, M. (2003). A chart review study of the inattentive and combined types of ADHD. J. Atten. Disord. 7, 1-9.

Weiss, M. D., Gibbins, C., Goodman, D. W., Hodgkins, P. S., Landgraf, J. M. & Faraone, S. V. (2010). Moderators and mediators of symptoms and quality of life outcomes in an open-label study of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder. J. Clin. Psychiatry 71, 381-390.

Weiss, M. D., McBride, N. M., Craig, S. & Jensen, P. (2018). Conceptual review of measuring functional impairment: findings from the Weiss Functional Impairment Rating Scale. Evid. Based. Ment. Health 21, 155-164.

Wessel, J. R. & Aron, A. R. (2015). It's not too late: the onset of the frontocentral P3 indexes successful response inhibition in the stop-signal paradigm. Psychophysiology 52, 472-480.

Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E. & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. Hum. Brain Mapp. 28, 228-237.

Wiersema, J. R. & Roeyers, H. (2009). ERP correlates of effortful control in children with varying levels of ADHD symptoms. J. Abnorm. Child Psychol. 37, 327-336.

Wiersema, R., van der, M. J., Roeyers, H., Van, C. R. & Baeyens, D. (2006). Event rate and event-related potentials in ADHD. J. Child Psychol. Psychiatry 47, 560-567.

Wilens, T. E. (2007). ADHD: prevalence, diagnosis, and issues of comorbidity. CNS. Spectr. 12, 1-5.

Wilens, T. E., Biederman, J., Faraone, S. V., Martelon, M., Westerberg, D. & Spencer, T. J. (2009). Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. J. Clin. Psychiatry 70, 1557-1562.

Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V. & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. Biol. Psychiatry 57, 1336-1346.

Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., Loo, S. K., Carlson, C. L., McBurnett, K. & Lahey, B. B. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. J. Abnorm. Psychol. 121, 991-1010.

Williams, B. R., Ponesse, J. S., Schachar, R. J., Logan, G. D. & Tannock, R. (1999). Development of inhibitory control across the life span. Dev. Psychol. 35, 205-213.

Willoughby, M., Kupersmidt, J., Voegler-Lee, M. & Bryant, D. (2011). Contributions of hot and cool self-regulation to preschool disruptive behavior and academic achievement. Dev. Neuropsychol. 36, 162-180.

Wodka, E. L., Mahone, E. M., Blankner, J. G., Larson, J. C., Fotedar, S., Denckla, M. B. & Mostofsky, S. H. (2007). Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 29, 345-356.

World Health Organization (2017). Polio vaccines: WHO position paper, March 2016-recommendations. Vaccine 35, 1197-1199.

Young, S. T. B. T. C. (2003). Comorbidity and psychosocial profile of adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Personality and Individual Differences 35, 43-755.

Zagar, R., Arbit, J., Hughes, J. R., Busell, R. E. & Busch, K. (1989). Developmental and disruptive behavior disorders among delinquents. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 28, 437-440.

Zelazo, P. D. (2020). Executive Function and Psychopathology: A Neurodevelopmental Perspective. Annu. Rev. Clin. Psychol. 16, 431-454.

Zelazo, P. D. & Carlson, S. M. (2012). Hot and Cool Executive Function in Childhood and Adolescence: Development and Plasticity. Child Development Perspectives 6, 354-360.

Zelazo, P. D. & Muller, U. (2002). The balance beam in the balance: reflections on rules, relational complexity, and developmental processes. J. Exp. Child Psychol. 81, 458-465.

Zelazo, P. D. Q. L. &. M. U. (2005). Hot and cool aspects of executive function: Relations in early development. In Young children's cognitive development:

Interrelationships among executive functioning, working memory, verbal ability, and theory of mind, (ed. In W.Schneider & R.Schumann-Hengsteler & B.Sodian (Eds.)), pp. 71-93. 2005.

Zordan, L., Sarlo, M. & Stablum, F. (2008). ERP components activated by the "GO!" and "WITHHOLD!" conflict in the random Sustained Attention to Response Task. Brain Cogn 66, 57-64.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. A disszertációhoz tartozó közlemények

Kakuszi, B., Szuromi, B., Bitter, I. & Czobor, P. (2020). Attention deficit hyperactivity disorder: Last in, first out - delayed brain maturation with an accelerated decline? Eur. Neuropsychopharmacol. **34**, 65-75.

Kakuszi, B., Tombor, L., Papp, S., Bitter, I. & Czobor, P. (2016). Altered response-preparation in patients with adult ADHD: A high-density ERP study. Psychiatry Res Neuroimaging **249**, 57-66.

10.2. A disszertációtól független közlemények

Kakuszi, B., Bacskai, E., Gerevich, J. & Czobor, P. (2013). [Teenage and adult pregnancy: different correlations between socio-economic status and smoking]. *Orv. Hetil.* **154**, 376-381.

Kakuszi, B., Bitter, I. & Czobor, P. (2018). Suicidal ideation in adult ADHD: Gender difference with a specific psychopathological profile. *Compr. Psychiatry* **85**, 23-29.

Balogh, L., **Kakuszi, B**., Papp, S., Tombor, L., Bitter, I. & Czobor, P. (2017). Neural Correlates of Error Monitoring in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder After Failed Inhibition in an Emotional Go/No-Go Task.*J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **29**, 326-333.

Baradits, M., **Kakuszi, B.**, Balint, S., Fullajtar, M., Mod, L., Bitter, I. & Czobor, P. (2019). Alterations in resting-state gamma activity in patients with schizophrenia: a high-density EEG study. *Eur. Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* **269**, 429-437.

Bitter, I., Mohr, P., Balogh, L., Latalova, K., **Kakuszi, B.**, Stopkova, P., Zmeskalova-Jelenova, D., Pulay, A. & Czobor, P**.** (2019). ADHD: a hidden comorbidity in adult psychiatric patients. *Atten. Defic. Hyperact. Disord.* **11**, 83-89.

Czobor, P., **Kakuszi, B.**, Nemeth, K., Balogh, L., Papp, S., Tombor, L. & Bitter, I. (2017). Electrophysiological indices of aberrant error-processing in adults with ADHD: a new region of interest. *Brain Imaging Behav* **11**, 1616-1628.

Papp, S., Tombor, L., **Kakuszi, B.,** Balogh, L., Rethelyi, J. M., Bitter, I. & Czobor, P. (2020). Impaired early information processing in adult ADHD: a high-density ERP study. *BMC. Psychiatry* **20**, 292.

Tombor, L., **Kakuszi, B.,** Papp, S., Rethelyi, J., Bitter, I. & Czobor, P. (2019). Decreased resting gamma activity in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *World J Biol. Psychiatry* **20**, 691-702.

Könyvfejezetek

Czobor P, **Kakuszi B.,** Baradits M., Bálint S., Bitter I. (2017). "Új elektrofiziológiai vizsgálatok a pszichiátriában" Orvostovábbképző Szemle XXIV. évf. 1. Szám

Budaházi, Árpád; Fantoly, Zsanett; **Kakuszi, Brigitta**; Bitter, István; Czobor, Pál. Az agyi ujjnyomat (brain fingerprinting) vallomásellenőrzési módszer hazai alkalmazási lehetőségei MAGYAR JOG 65: 11 pp. 605-612., 8 p. (2018)

Á Budaházi, Z Fantoly, **B Kakuszi**, I Bitter, P Czobor: The Options and Limitations of the Brain Fingerprinting Lie Detection Method in the Criminal Proceeding Magyar Rendeszet 18 (5), 43-A1 2018

P Czobor, **B Kakuszi**, Z Fantoly, I Bitter, Á Budaházi:
A büntetőeljárásban alkalmazható agyi ujjnyomat (brain fingerprinting) vallomásellenőrzési módszer, és annak neurobiológiai alapja, a P300 agyhullám. MAGYAR RENDÉSZET 19: 2 pp. 53-67., 15 p. (2018)

Czobor, Pál; **Kakuszi, Brigitta**; Bitter, István Öngyilkossági gondolatok felnőttkori Figyelemhiányos Hiperaktivitás Zavarban (ADHD): a tüneti dimenziók szerepe. In: Ocsovai, Dóra; Zsédel, Krisztina (szerk.) A terápiák társadalmától a teremtő vágyakig: Gerevich József 70. születésnapjára Budapest, Magyarország: Noran Libro Kiadó, (2018) pp. 177-189., 13 p.

Pál, Czobor; László, Tombor; Szilvia, Papp; **Brigitta, Kakuszi**; Zsolt, Unoka The effectiveness of psychotherapy: empirical evidence and its evaluation In: Unoka, Zsolt; Purebl, György; Túry,Ferenc; Bitter,István(szerk.)The basics of psychotherapy Budapest, Magyarország: Semmelweis Kiadó, (2018) pp. 272-279., 8

Czobor Pál, **Kakuszi Brigitta**, Szőcs Katalin, Papp Szilvia, Tombor László, Bitter István: Dopaminerg antipszichotikumok kutatása és fejlesztése In: Czobor Pál, Málnási-CsizmadiaAndrás, Bitter István (szerk.):
Az antipszichotikumok hatékonysága Budapest Moravcsik Alapítvány
(ISBN:978-963-89479-0-1)

Tombor László, Papp Szilvia, **Kakuszi Brigitta**, Bitter István, Czobor Pál: Dopaminerg antipszichotikumok kutatása és fejlesztése. In: Czobor Pál, Málnási-Csizmadia András, Bitter István (szerk.):
Farmako-elektroencefalográfia és dopaminerg pszichofarmakonok Budapest Moravcsik Alapítvány (ISBN:978-963-89479-0-1)

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném kifejezni hálás köszönetemet témavezetőmnek, dr. Czobor Pálnak a nélkülözhetetlen szakmai segítségéért és a folyamatos támogatásáért, ami nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg.

Köszönöm Prof. Dr. Bitter Istvánnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika korábbi igazgatójának, hogy lehetőséget adott a kutatásban való részvételre valamint köszönöm a folyamatos támogatást.

Köszönöm Prof Dr. Réthelyi Jánosnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika jelenlegi igazgatójának a támogatást kutatói munkámban. Köszönöm a türelmet és segítséget közvetlen (volt/jelenlegi) kollégáimnak: Kaldenecker Erzsébetnek, Papp Szilviának, Tombor Lászlónak, Bálint Sárának, Baradits Máténak. Az ADHD ambulancia dolgozóinak köszönöm a kutatásban résztvevő betegek bevonásával kapcsolatban nyújtott segítséget.

Köszönöm a kitartást a családom részéről.

Végül köszönöm valamennyi résztvevőnek, akik a vizsgálatban önként részt vettek.