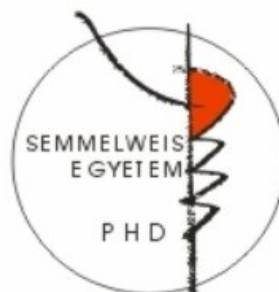


**Gyermekkori neuropszichiátriai zavarok
Sajátosságok Tourette szindrómában és társuló
Figyelemhiányos Hiperaktivitás Zavarban**

PhD. Doktori értekezés

Tárnok Zsanett

Semmelweis Egyetem Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Halász Péter, egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók:

Dr. Csermely Péter, egyetemi tanár, az
MTA doktora

Dr. Vetró Ágnes egyetemi docens, az
orvostudományok kandidátusa

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Kopp Mária, egyetemi tanár, az MTA
doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Pászthy Bea, osztályvezető főorvos,
PhD

Dr. Pataky Ilona, egyetemi docens, PhD,
habil.

2007. Budapest

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5
Táblázatjegyzék	7
Ábrajegyzék	8
I. Irodalmi áttekintés	9
1. <i>A Tourette szindróma klinikai háttere</i>	9
1.1. A Tourette szindróma története és előfordulása	9
1.2. A Tourette szindróma tünetei és lefolyása	9
1.3. A tic zavarok diagnózisa	12
1.4. Társuló problémák	15
1.4.1. A figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD)	15
1.4.2. Tanulási zavarok	17
1.5. A Tourette szindróma terápiája	18
1.5.1. Farmakoterápia	18
1.5.2. Pszichoszociális és viselkedésterápiás beavatkozások	19
1.6. A Tourette szindróma okai	20
2. <i>A Tourette szindróma és a komorbid ADHD neuropszichológiai háttere</i>	21
2.1. A frontális lebeny és a viselkedés kontrollja	21
2.2. A mozgásszervezés hierarchikus organizációja	23
2.3. A PFL és részei	25
2.4. Bazális ganglionok	29
2.5. A végrehajtó funkciók mérése	31
2.6. Kognitív eltérések Tourette szindrómában	34
2.7. ADHD és végrehajtó funkciók	38
3. <i>A Tourette szindróma és a komorbid ADHD genetikai háttere</i>	41
3.1. Gyermekpszichiátriai zavarok öröklődése	41
3.2. Kromoszomális és kandidáns gén vizsgálatok	43
3.3. A DRD4 gén	44
3.4. A dopamin transzporter (DAT)	45
3.5. COMT (Katechol-O-Metiltranszferáz)	45
3.6. Metilfenidát és farmakogenetika	46
II. Célkitűzések	47

1. A TS és ADHD genetikai rizikó faktoraira vonatkozó hipotézis	47
2. A TS és vele komorbid ADHD neuropszichológiai sajátosságai	47
III. Módszerek	49
1. Résztvevők	49
2. Genetikai mintavétel	51
2.1. Genotípusok csoportosítása	51
3. Mérőmódszerek	51
3.1. Neuropszichológiai mutatók	51
3.1.1. Kognitív flexibilitás	52
3.1.2. Inhibíció	53
3.1.3. Munkamemória	54
3.1.4. Az intelligencia mérése	54
3.2. Tünetsúlyosságot mérő kérdőívek	55
3.2.1. ADHD-Rating Scale	55
3.2.2. Yale Global Tic Severity Scale	55
4. Gyógyszerhatás mérése ADHD-ban	55
5. Statisztikai módszerek	56
IV. Eredmények	57
1. A TS és ADHD genetikai rizikó faktorai	57
1.1. Diagnosztikus kategóriák és genetikai hatások	57
1.2. Dimenzionális elemzés és genetikai hatások	58
1.3. Metilfenidát hatás ADHD-ban	60
2. A TS és vele komorbid ADHD neuropszichológiai sajátosságai	62
2.1. Különbségek a végrehajtó funkciók terén	62
2.1.1. Inhibíció	62
2.1.2. Kognitív flexibilitás	63
2.1.3. Munkamemória	65
2.2. A tanulási zavar hatásai	69
2.2.1. Inhibíció	69
2.2.2. Kognitív flexibilitás	70
2.2.3. Munkamemória	71
2.3. Dimenzionális elemzés és végrehajtó funkciók	73
2.3.1. A YGTSS által mért tünetsúlyosság hatása a végrehajtó funkciókra	

TS-ban	73
2.3.2. Az ADHD-RS által mért tünetsúlyosság hatása a végrehajtó funkciókra	
ADHD-ban	74
V. Megbeszélés	75
1.A TS és ADHD genetikai rizikó faktoraira vonatkozó hipotézis	75
1.1. TS és genetikai rizikófaktorok	75
1.2. ADHD és genetikai rizikófaktorok	77
2. A TS és az ADHD neuropszichológiai sajátosságai	80
VI. Összefoglalás	93
Irodalomjegyzék	95
Saját közlemények jegyzéke	114
Köszönetnyilvánítás	117
Függelék 1. Alkalmazott pontozóskálák	
Függelék 2. A dolgozat témájához kapcsolódó saját eredeti közlemények	

Rövidítések jegyzéke

120 BP DUP	A DRD4 GÉN PROMOTERÉBEN ELHELYEZKEDŐ 120 BP ISMÉTLŐDÉSE
5HT	SZEROTONIN (5-HIDROXI-TRIPTAMIN)
48 BP VNTR	A DRD4 GÉN III. EXONJÁBAN ELHELYEZKEDŐ 48 BP HOSSZÚ SZEKVENCIA, AMELY 2-10-SZER ISMÉTLŐDHET
-521 SNP	C/T A DRD4 GÉN PROMOTER RÉGIÓJÁBAN A -521. POZÍCIÓBAN TALÁLHATÓ POLIMORFIZMUS (C VAGY T).
-616 SNP	C/G A DRD4 GÉN PROMOTER RÉGIÓJÁBAN A -616. POZÍCIÓBAN KÉTFÉLE NUKLEOTID FORDULHAT ELŐ (C VAGY G).
ACC	ANTERIOR CINGULATE CORTEX (ELÜLSŐ CINGULÁRIS KÉREG)
ADHD	ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, FIGYELEMHIÁNYOS HIPERAKTIVITÁSI ZAVAR
ADHD-RS	ADHD RATING SCALE, ADHD TÜNETBECSLŐ SKÁLA
ASD	AUTISTIC SPECTRUM DISORDER (AUTIZMUS SPEKTRUM ZAVAR)
APA	AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIACION
BG	BASAL GANGLIA (BAZÁLIS GANGLIONOK)
BP	BÁZISPÁR
COMT	CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE (KATECHOL-O-METILTRANSZFERÁZ)
DA	DOPAMIN
DAT	DOPAMIN TRANSZPORTER
DRD4	DOPAMIN D4-ES RECEPTOR
DSM-IV	DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS-IV
EEG	ELEKTROENKEFALOGRÁFIA
EF	EXECUTIVE FUNCTION (VÉGREHAJTÓ FUNKCIÓK)
FMRI	FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING (FUNKCIONÁLIS MÁGNESES REZONANCIA VIZSGÁLAT)
GABA	Γ-AMINOVAJSAV
MAO	MONOAMIN-OXIDÁZ
MAWI	MAGYAR WECHSLER INTELLIGENCIA TESZT
MET ALLÉL	A COMT GÉN 158VAL/MET POLIMORFIZMUSÁNAK AZ AZ ALLÉLJA, AMELY A METIONIN AMINOSAVAT TARTALMAZÓ ENZIMTÍPUST KÓDOLJA
MPH	METILFENIDÁT
MRI	MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MÁGNESES REZONANCIA VIZSGÁLAT)
NA	NORADRENALIN
NC	NORMAL CONTROL
OCD	OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER (KÉNYSZERBETEGSÉG)
PANDAS	PEDIATRIC AUTOIMMUNE NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS ASSOCIATED WITH STREPTOCOCCAL

	INFECTIONS, GYERMEKKORI STREPTOCOCCUS FERTŐZÉS KÖVETKEZTÉBEN KIVÁLTOTT NEUROPSZICHIÁTRIAI ZAVAR
PCR	POLIMERASE CHAIN REACTION, (POLIMERÁZ LÁNCREAKCIÓ)
PET	POZITRON EMISSZIÓS TOMOGRÁFIA
PFL	PREFRONTÁLIS LEBENY
SMA	SUPPLEMENTARY MOTOR AREA (SZUPPLEMENTERES MOTOROS KÉREG)
SNP	SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM, (EGYPONTOS NUKLEOTID VARIÁCIÓ)
SSRI	SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR (SZELEKTÍV SZEROTONIN FELVÉTELT GÁTLÓ SZER)
VAL ALLÉL	A COMT GÉN 158VAL/MET POLIMORFIZMUSÁNAK AZ AZ ALLÉLJA, AMELY A VALIN AMINOSAVAT TARTALMAZÓ ENZIMTÍPUST KÓDOLJA
TS	TOURETTE SZINDRÓMA
YGTSS	YALE GLOBAL TIC SEVERITY SCALE, (TIC TÜNETSÚLYOSSÁG KÉRDŐÍV)
VNTR	VARIABLE NUMBER OF TANDEM REPEATS, (HOSSZÚSÁG- POLIMORFIZMUS)
WCST	WISCONSIN CARD SORTING TEST
χ^2 -PRÓBA	CHI NÉGYZET STATISZTIKAI PRÓBA

Táblázatjegyzék

1. táblázat: A tic-ek csoportosítása
2. táblázat: A tic zavarok diagnózisa
3. táblázat: Komorbiditás nélküli gyermek-és serdülőkori TS csoportok végrehajtó funkciókat érintő vizsgálatai az elmúlt évtizedekben
4. táblázat: Az elmúlt évtizedekben publikált tanulmányok, melyek az ADHD és TS kapcsolatát is vizsgálják gyermek-és serdülőkorban
5. táblázat: A TS és az ADHD-s csoportok allél- és genotípus frekvenciája a kontroll csoporthoz viszonyítva
6. táblázat: A három kandidáns dopamin polimorfizmus és a YGTSS által mért tünet súlyosság összefüggései TS-ban
7. táblázat: A három kandidáns dopamin polimorfizmus és az ADHD-RS által mért tünet súlyosság összefüggései ADHD-ban
8. táblázat Genotípus frekvenciák a metilfenidát kezelés alatt álló ADHD-s pácienseknél
9. táblázat. A csoportok neuropszichológiai teljesítménye (átlagok és átlagszórások)-életkorra de tanulási zavarra nem korrigált deskriptív adatok
10. táblázat. A csoportok neuropszichológiai teljesítménye (átlagok és átlagszórások)-életkorra és tanulási zavarra is korrigált deskriptív adatok

Ábrajegyzék

1. ábra. A prefrontális lebeny három feldolgozóköre
2. ábra. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
3. ábra. A Stroop teszt
4. ábra. A Stroop tesz inhibíció mutatójának (T-érték) átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva
5. ábra. A WCST-ban felhasznált próbák számának átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva
6. ábra. A WCST-befejezett kategóriák T értékeinek átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva
7. ábra. A WCST-perszeveratív hibák T értékeinek átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva
8. ábra. A rövid távú memória terjedelmének átlaga és átlagszórása az egyes csoportokban életkorra kontrollálva
9. ábra. A munkamemória terjedelmének átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban életkorra kontrollálva
10. ábra. A tanulási zavar százalékos aránya az egyes csoportokban
11. ábra. A Stroop tesz inhibíció mutatójának (T-érték) átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra és tanulási zavarra kontrollálva
12. ábra. A rövid távú memória terjedelmének átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra és tanulási zavarra kontrollálva
13. ábra. A munkamemória terjedelmének átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra és tanulási zavarra kontrollálva
14. ábra. Az egyes genotípus csoportok metilfenidátra való reakciója ADHD-ban. Az oszlopokban az adott csoportok esetszáma van feltüntetve
15. ábra. A kognitív funkciók és a PFL dopamin szintjének korrelációja
16. ábra. Az ADHD kétutas modellje
17. ábra. A végrehajtó funkciók és a jutalmazási rendszer összefüggései a dorzális és a ventrális striatális körökkel, és a kapcsolódó három fő dopamin rendszerrel

I. Irodalmi áttekintés

1. A Tourette szindróma klinikai háttere

Dolgozatomban a frontostriatális rendszer fejlődésével kapcsolatos gyermekkori mentális zavarok közül kiemelten szeretném bemutatni a Tourette szindrómát és a hozzá leggyakrabban társuló figyelemhiányos hiperaktivitás zavart. Fontos hangsúlyozni, hogy a téma feltérképezése interdiszciplináris kutatást igényel. A biológiai pszichiátria, neurológia, neuropszichológia, kognitív idegtudomány találkozik itt olyan kérdésekkel, mint a genetikai vulnerabilitás, komorbiditás, és a zavarok, illetve kórképek adaptív aspektusai.

1.1. A Tourette szindróma története és előfordulása

A Gilles de la Tourette szindróma egy viszonylag „fiatal” tünet együttes abból a szempontból, hogy az elmúlt 150 év alatt ismerte meg az orvostudomány. Először 1825-ben, Franciaországban írták le a betegséget, majd hosszabb szünet után 1885-ben a párizsi Salpêtrière kórházban dolgozó francia neurológus, pszichiáter Georges Gilles de la Tourette írta le a tünetegyüttest. Eredetileg nagyon ritka betegségnek gondolták ezt a szindrómát. 1825 és 1900 között csak 23 cikket publikáltak róla az orvosi szakirodalomban, ezek többsége esettanulmány volt. Az 1973-as nemzetközi betegregiszter is csak 485 esetet említ világszerte. Azóta, természetesen mind a szakirodalmi publikációk, mind pedig az ismert esetek száma megsokszorozódott, és a TS sokkal gyakoribb, mint gondolnánk. Egy felmérés szerint 2500 emberből 1-nek biztosan Tourette szindrómája van, és ha csak a fiúkat vizsgálták, akkor ez a szám még inkább megnövekedett. Az átmeneti tic zavar (egy évnél nem hosszabban fennálló tic-ek) pedig viszonylag gyakorinak tekinthető, hiszen a fiúk kb. 15%-a, míg a lányok kb. 6 %-a szenved benne (McCracken, 2000).

1.2. A Tourette szindróma tünetei és lefolyása

A Tourette szindróma (TS) egy gyermekkorban kezdődő, krónikus motoros és vokális tic-vel járó zavar. A TS mellett gyakran kényszeres tüneteket, figyelemzavart, impulzív viselkedést és motoros nyugtalanságot is láthatunk (Leckman, 2002). A tic-ek súlyossága a TS-án belül nagy variációt mutat az enyhétől a rendkívül súlyos

formáig. Az adaptív viselkedést leginkább károsító állapotokban előfordul, hogy nem is a tic-ek, hanem a komorbid zavarok, mint pl. a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD), kényszerbetegség (Obsessive Compulsive Disorder, OCD), tanulási zavar jelenléte az, ami klinikailag szignifikáns hatással van az egyén életére (Leckman, 2002).

Minden TS-ban szenvedő gyermek és felnőtt számos motoros tic-et produkál. E kifejezés alatt akaratlanul fellépő, hirtelen mozgásokat értünk. A motoros tic-ek általában rövid és szabálytalan mozgások. Leggyakrabban az arcon és a fejen mutatkoznak, hunyorgás, grimaszolás, szemgolyó elfordítás és fejrángatás formájában. Ilyen motoros tic gyakran mutatkozik a vállakban, vagy a karokban (pl. akaratlan vállfelhúzogató, karforgató, ujjgörcsölés). Ritkában, bár nem szokatlan módon, a tic a törzsön és a lábokban jelentkezik.

Mivel ezek a mozgások egyrészt nagyon rövidek, szinte észrevétlenek, másrészt nagyon feltűnőek és groteszkek is lehetnek, megkülönböztethetünk egyszerű és komplex motoros tic-et. Az egyszerű motoros tic-ek gyakran annyira enyhe formában jelentkeznek, hogy azokat egyszerű egyéni jellegzetességnek, vagy idegességnek tartják. Komplex motoros tic pl. a szökdécelés, ugrálás, guggolás, esetleg furcsa kar-, vagy törzsmozdulatok.

A vokális (hangadásos) tic alatt hangok vagy zajok önkéntelen kibocsátását (ún. egyszerű vokális tic), vagy szavak, esetleg mondatok önkéntelen kimondását (ún. komplex vokális tic) értjük. Az érintett betegeknél ez a tünet minden esetben felmerül, de gyakran gyenge formában láthatóak. Tipikus vokális tic lehet ugyanakkor az akaratlan, visszatérő köhögés (megfázás hiányában), sipítás, torokköszörülés, dörmögés, hangos be- és kilégzés, lihegés, kacarászás, esetleg ugató, vagy nyivákoló hangok, vagy hangos visítás (ld. 1. táblázat).

Komplex, bár ritkábban előforduló tic-ek közé tartoznak az alábbiak:

- koprofília (obszcén szavak vagy kifejezések akaratlan hallatása): a Tourette szindrómás esetek körülbelül 10 százalékánál fordul elő, de a klinikai esetek (orvosi segítséget igénylők) akár egyharmadában is látható. Gyermekkorban vagy enyhe esetekben ritka. Előfordulása esetén megjelenésének ideje a pubertás köré tehető.
- kopropraxia (obszcén gesztusok akaratlan mutatása)
- echolália (mások beszédének visszhangozása/utánzása)

- echopraxia (mások viselkedésének/mozgásának utánzása)
- palilália: (saját beszédben az utolsó kifejezés, szó vagy szótag megismétlése)
jellegzetes tünete a Tourette szindrómának, és annak ellenére, hogy a klinikai esetekben viszonylag gyakran látjuk, enyhe Tourette-s esetekben ismeretlen az előfordulásuk aránya.

Motoros tic	Vokális tic
Egyszerű	Egyszerű
Pislogás	Torokköszörülés
Nyakhúzogató	Szipogás
Vállrángató	Köhögés
Grimasz	Morgás
Bólogató	Köpködés
Rúgás	Kiabálás
Nyelvnyújtogató	Böfögés
Komplex	Komplex
Arckifejezések (szemforgató)	Állathangok
Szagolgotó	Szavak kontextustól független ismételtetése
Vakarászás	Koprolália
Érintgetés	Palilália
Ütögetés	Echolália
Ugrálás	
Harapás	
Echopraxia	
Kopropraxia	
Önsértő magatartás (pl. körömrágás-csipkedés, sebek vakarása, szájharapdálás, ütögetés)	

1. táblázat: A tic-ek csoportosítása

Egyéb tünetek, mint a gondolati koprolália (obszcén gondolatok), koprográfia (obszcén szavak vagy kifejezések írása) és a gondolati palilália (a hallott szó utolsó szótagjának halk megismétlése) csak akkor kerülnek felismerésre, ha a klinikus

konkrétan rájuk kérdez. Az utóbbi tünetek nem feltétlen szükségesek a diagnózis felállításához (Leckman, 2002).

A tic-ek nagymértékben akaratlanok, spontán jelentkeznek. Ez azt jelenti, hogy az érintett gyermek nem tud velük felhagyni. A tic-ek, ugyanakkor alávethetők bizonyos mértékű akaratlagos irányításnak, vagyis előfordulhat, hogy az érintettek el tudják a tüneteiket nyomni néhány percre, esetleg néhány órára. Ez a tic-ekre jellemző tulajdonság, ezért semmi esetre sem vonható le olyan következtetés, hogy az érintettek azokat akaratlanul teszik (pl. bosszantás, vagy figyelemfelhívás céljából).

A mozgásos és hangadásos tic-eket a szorongás, stressz, unalom, fáradtság és az izgalmi állapot fokozhatják. Mindemellett néhányan arról számoltak be, hogy a menstruációt megelőző feszültség, bizonyos ételösszetevő anyagok (pl. adalékok) és stimulálók, mint a koffein, metilfenidát, pemoline és az amfetaminok szintén ronthatják a tic-eket. Ezzel ellentétben az alvás, az alkohol, a kannabisz, a láz, a relaxáció, a sportolás, vagy ha valamilyen élvezetes dologra figyelünk oda, átmenetileg megszüntetheti a tic-ek jelentkezését.

A tic-ek másik jellemzője, hogy formájukban, helyükben, intenzitásukban, gyakoriságukban és erősségükben nagyon változékonyan mutatkoznak, lefolyásuk hullámzó. Új tic-ek jelentkezhetnek, míg a régiek egyszerűen eltűnnek.

1.3. A tic zavarok diagnózisa

A tic zavarok diagnózisa (ld. 2. táblázat) egyrészt az anamnézisre, másrészt a klinikai megfigyelésre épül.

A klinikai interjú során elengedhetetlen megkérdezni az alábbiakat:

- a tünetek megjelenése és lefolyása
- a jelen motoros és vokális tic-ek súlyossága
- a tic-ek előtti készletések jelenléte és a tic-ek visszatartásának képessége
- tic-ek miatti funkcióromlás
- eddigi kezelési próbálkozások és dátumai

Ezen kívül fontos tudni, hogy

- nincs olyan ismert laboratóriumi teszt, mely segítségével felállítható lenne a TS diagnózisa. A diagnózis a fennálló motoros és vokális tic-ek jelenlétén alapul, kizárva más magyarázatot a tünetekre

- a standard neurológia vizsgálat általában ugyanaz TS-ban is, vagyis a tic-eken kívül más speciális eltérést nem jelez
- további diagnosztikus és tünetsúlyosságot felmérő skálák felvétele is szükséges lehet. A viselkedés és tünetek feltérképezéséhez használatos skálákat a szülő, tanár (Goetz és Kompoliti, 2001) és/vagy a klinikus tölti ki (Leckman és mtsai., 1989)
- az otthoni videofelvétel analízise fontos diagnosztikai támpontot nyújthat

Bár nem TS specifikus, de sok páciens, úgynevezett tic előtti késztetést érez, néhányan pedig képesek hosszabb-rövidebb ideig elnyomni tic-jeiket (Leckman, 2002; Kwak, Dat Vuong, & Jankovic, 2003). Éppen emiatt többször előfordul, hogy az orvoshoz forduló családok gyermekei a vizsgálati helyzet alatt vissza tudják tartani a tüneteket. Az otthoni videofelvételek analízise hasznos lehet, de ezt inkább kutatási céllal szokták használni, hiszen a felvételek kiértékelése nagy tapasztalatot és sok időt igényel, valamint itt is fennáll annak a lehetősége, hogy az otthoni felvétel alatt - mivel tisztában van vele, hogy megfigyelik-, szintén nem látjuk a teljes tüneti képet. Ennél sokkal természetesebb körülmények közötti felvételek szükségesek, mint pl. osztálytermi, játék közbeni megfigyelés, stb. A tic súlyosság megítélése során nagyon ritkán van szükség más orvosi vizsgálatra. Néha azonban előfordulhat, hogy meg kell különböztetni a tic-eket bizonyos pszichogén mozgászavaroktól, epilepsziás jelenségektől, myoclonustól (Jankovich, 2001). Elektroencephalographia (EEG) használata nem szükséges a TS diagnózisának meghozatalában, kivéve, ha a páciensnél epizodikus, paroxizmális jelenségek láthatók, illetve az epilepsziától akarjuk elkülöníteni. Jelenleg a komputeres tomográfiának (CT), a mágneses rezonancia vizsgálatnak (MR) és a pozitron emissziós tomográfiának (PET) nincs szerepe a TS diagnosztikai folyamatában.

A tic zavarok klasszifikációja*

Átmeneti tic zavar, krónikus tic zavar, Tourette szindróma közös jellegzetességei

- első tünetek 18 éves kor előtt jelentkeznek
- nem magyarázható más orvosi állapottal (pl. droghasználat, Huntington chorea, stb.)
- egyértelmű diagnózis: a motoros és/vagy vokális tic-eket megbízható megfigyelő kell hogy igazolja a betegség folyamán bármikor vagy akár videofelvételről
- diagnózis az interjú alapján: a tic-eket a megbízható vizsgáló nem látta, de megbízható családtag vagy barát igen, és az általa leírt tüneteket a vizsgáló elfogadja

Tourette szindróma

Multiplex motoros és egy vagy két vokális tic egyidejű jelenléte a betegség során bármikor (párhuzamos motoros és vokális tic nem feltétel)

- a tic-ek naponta többször jelentkeznek majdnem minden nap vagy váltakozva minimum egy éves időtartam alatt
- a tic-ek anatómiai elhelyezkedése, száma, gyakorisága, komplexitása, típusa, súlyossága folyamatosan változik

Krónikus multiplex motoros vagy vokális tic zavar

Vagy multiplex motoros vagy vokális tic –de nem mindkettő- jelenléte a betegség során bármikor

- a tic-ek naponta többször jelentkeznek majdnem minden nap vagy váltakozva minimum egy éves időtartam alatt
- a tic-ek anatómiai elhelyezkedése, száma, gyakorisága, komplexitása, típusa, súlyossága folyamatosan változik

Átmeneti tic zavar

Multiplex motoros és/vagy vokális tic-ek

- A tic-ek egy nap alatt többször, akár minden nap jelentkezhetnek, minimum két hétig, de nem tovább, mint 12 egymást követő hónapban.

*(Tourette Syndrome Classification Group: „Definitions and Classifications of Tic disorders” Arch Neurol 1993;50:1013-1016 és American Psychiatric Association DSM-IV- TR, 2000)

2. táblázat: A tic zavarok diagnózisa

Tic-ek más zavarok során is jelentkezhetnek, nemcsak TS-ban, ennek igazolására specifikus diagnosztikus tesztek állnak rendelkezésre Ilyen a Wilson-kór, Huntington chorea, Sydenham's chorea, bizonyos fejlődési zavarok (pl. autizmus), fejsérülések, droghasználat (Jankovic, 2001; Scahill és mtsai., 2006). Ezekben az esetekben természetesen a szakorvos feladata eldönteni, hogy a páciensnek Tourette-szindrómája van-e, vagy más hasonló tünetekkel járó állapota. Esetenként mindkettő meglétéről döntenie kell.

1. 4. Társuló problémák

Gyermekkorban gyakoriak az úgynevezett társuló problémák, komorbiditások, de a TS esetében elsősorban az ADHD-val illetve a gyermekkori kényszerekkel látjuk az együtt járást. Epidemiológiai vizsgálatok szerint a kényszerbetegek családjában halmozottan fordul elő tic illetve TS, ADHD, szociális fóbia, pánikbetegség vagy depresszió. Freeman és mtsai. vizsgálatában (n=6805) az ADHD nélküli TS esetén (n= 2055) 16%-ban, TS és ADHD együtt járása esetén (n=3783) pedig 21 %-ban láthatunk komorbid OCD-t is. A pervazív zavaroknál is gyakori a tic jelenség, illetve a sztereotip viselkedés. A TS súlyos, felnőttkorra is áthúzódó formáinál további társuló problémák jelentkeznek, mint hangulati- és szorongásos betegségek, vagy akár személyiségzavar is. Jelen tanulmány tárgya ezek közül az ADHD-ra tér részletesen, hiszen ez a leggyakoribb komorbiditás mely a TS mellett megjelenik. A fent említett epidemiológiai vizsgálat (Freeman és mtsai., 2007) azt találta, hogy ADHD az esetek 55%-ában együtt jár a TS-val (n=6805), de egyéb tic zavarok mellett akár ennél magasabb számmal is találkozhatunk.

1.4.1. A figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD)

A leggyakoribb gyermekpszichiátriai zavar az ADHD, mely az iskoláskorú gyermekek kb. 5%-át érinti (Scahill & Schwab-Stone, 2000).

A DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) az ADHD-nak három altípusát különíti el:

1. ADHD-figyelemzavarral (ADHD-főleg figyelemzavaros típus)
2. ADHD-hiperaktivitással és impulzivitással (ADHD-főleg hiperaktív-impulzív típus)
3. ADHD-figyelemzavarral és hiperaktivitással (ADHD-kevert típus)

A tünetek tehát alapvetően három osztályba sorolhatóak. A figyelmetlenség tünetcsoportján belül a beteg gyermek nem képes a részletekre figyelni, hanyag, munkája közben sok hibát ejt, úgy tűnik, nem figyel, ha hozzá beszélnek, nem követi az utasításokat, feledékeny, elveszít dolgokat stb. A másik fő tünetcsoport a hiperaktivitás: a beteg gyermek nem tud nyugodtan a helyén maradni, állandóan mocorog, képtelen együtt játszani másokkal. A harmadik a lobbanékonyág, ami azt jelenti, hogy a gyermek nem tud várni a sorára, közbeszól, még mielőtt kérdezték volna, beleszól mások beszélgetésébe stb. Az ADHD-t eredetileg gyermekkori szindrómának tekintették, de ma már tudjuk, hogy a legtöbb esetben végigkíséri az életet, és komoly funkcióromlással járhat számos területen (Weiss és mtsai., 1985). Széleskörű epidemiológiai kutatás még nem készült előfordulásával kapcsolatban, de ha a gyermekkori ADHD előfordulását tekintjük alapnak, ami a konzervatív szemlélet szerint kb. 4-5% (Scahill & Schwab-Stone, 2000), valamint azt a tényt, hogy felnőttkorra a gyerekek kb. 50%-ának megszűnnek a tünetei (Barkley és mtsai., 2002), akkor a felnőttkori ADHD prevalenciája kb. 2%. Longitudinális vizsgálatok bizonyítják, hogy az ADHD hiperaktív és impulzív tünetei serdülőkor végére általában csökkennek, de a figyelemzavaros tünetek továbbra is megmaradnak (Wolraich és mtsai., 1996). A figyelmi nehézségeken kívül a felnőtt ADHD-sok nagy részénél kognitív funkciókkal kapcsolatos zavarokat is láthatunk, melyek leginkább az információk kódolásával, szervezéssel és az időbeli orientációval függenek össze (Faraone és mtsai., 2000).

Az ADHD klinikai fenotípusa igen heterogén. Az ellentmondások tisztázására számos teória született, de egyiknek sem sikerült úgynevezett „single cause”, vagyis egy okra visszavezethető magyarázatot találnia, melynek alapján egy objektív diagnosztikus tesztet lehetne kidolgozni.

Család- és ikervizsgálatok alapján a genetikai háttér meghatározó az ADHD kialakulásában, hiszen a becsült örökletesség magas, átlagosan 0,7-0,8 volt a különböző vizsgálatokban (az 1-es érték jelenteni teljes mértékű genetikai meghatározottságot). A genetikai hátteret feltehetően több gén változata alkotja, és leginkább a dopamin rendszer génjeit érintik a kandidáns gén vizsgálatok, bár az újabb hipotézisek a szerotonin és a noradrenalin rendszereket is magukba foglalják (Swanson és mtsai., 2000; Faraone és mtsai., 2000). A környezeti faktorok között leggyakrabban az anyától való nagyon korai elszakadást, alacsony szocio-ökonómiai státuszt, elhanyagolást és az anyai dohányzást tartják a legfontosabb

rizikótényezőknek a szindróma kialakulásában, bár ezek szoros interakciót mutatnak a genetikai tényezőkkel (Biederman és mtsai., 1995; Mick és mtsai., 2002). Az ADHD viselkedési tünetei kapcsolatban vannak a prefrontális lebeny (PFL) feldolgozóköreinek zavarával (ld. Irodalmi áttekintés 2.2.3. fejezet), különös tekintettel az orbitofrontális körre (Itami és mtsai., 2002; Hesslinger és mtsai., 2002). Képző eljárásokkal vizsgálva anatómiai elváltozások találhatók a jobb oldali prefrontális lebeny és a nucleus caudatus területén, illetve a féltekék közötti normális aszimmetria eltűnése is jellemző erre a szindrómára. Funkcionális vizsgálatok az említett agyi területeken alacsonyabb véráramlást is találtak, ezzel is bizonyítva a frontostriális körök érintettségét a szindrómában (Casey és mtsai., 1997; Castellanos és mtsai., 1994; Castellanos és mtsai., 1996).

A figyelemzavarban szenvedő gyermekeknél elsőként választandó szerek a központi idegrendszeri stimulánsok, így a metilfenidát, a dexamfetamin és a pemolin. A hiperaktív gyermekek pszichostimuláns kezelése több mint ötven éve széles körben alkalmazott és a klinikumban bevált módszer. Számos kontrollált vizsgálat igazolja, hogy ezzel a terápiával a betegek legalább 75 %-a mutat mérsékelt, illetve jelentős mértékű javulást (Volkow és mtsai., 2005).

Hazánkban a fent említett pszichostimulánsok közül csak a metilfenidátot alkalmazzák. A metilfenidát piperidin származék, melynek strukturális és farmakológiai sajátosságai hasonlítanak az amfetaminéhoz, de hatásmechanizmusa más: a katecholaminok visszavételének hatékony blokkolója, a dopaminra erőteljesebben, a noradrenalinra kevésbé van hatással. Bevétel után fél órával kezdi kifejteni hatását, a legmagasabb plazmaszintet 1-2 óra alatt éri el és felezési ideje 2-3 óra, a szervezetből 5-7 óra múlva ürül ki teljesen. Gyermekeknél orálisan adva könnyen felszívódik, plazma proteinekhez gyengén kötődik, és könnyen áthalad a vér-agy gáton. Hozzászokás gyerekeknél egyáltalán nincs, gyógyszerfüggőség sem alakul ki, és - a felnőttekkel ellentétben - nincs stimuláló hatása.

1.4.2. Tanulási zavarok

A specifikus tanulási zavarok diagnózisába tartozó rendellenességek egy heterogén állapotot mutatnak, mely a fejlődés bizonyos kognitív, olvasási és viselkedési aspektusait érinti. Az olvasási nehézségen (diszlexia) kívül a tanulási nehézségek között találkozhatunk még diszgráfiával mely írási nehézségeket, diszortográfiával, mely a helyesírási zavarokat és diszkalkúliával, mely a számolás zavarait jelöli.

A tanulási rendellenességek gyakorisága meglehetősen magas: a gyermekek mintegy 10%-ánál található valamilyen tanulási nehézség (Selikowitz, 1997). TS-ban kb. 10-15%-ra tehető a tanulási zavar aránya, ez a szám ADHD-ban még magasabb (10-50%) (Freeman és mtsai., 2007).

A DSM-IV alapján a tanulási zavarok diagnózisa a következő:

- Az olvasási teljesítmény, az olvasás pontosságát vagy a megértést egyénileg, standardizált tesztekkel vizsgálva, lényegesen alatta marad a személy biológiai kora, mért intelligenciája vagy a kor szerinti képzettség alapján elvárhatónak.
- Az előbbi zavar jelentősen kihat az iskolai teljesítményre vagy az olvasási jártasságot igénylő mindennapi élettevékenységekre.
- Ha érzékelési deficit van jelen, az olvasási nehézségek meghaladják az ahhoz rendszerint társuló zavar mértékét.

A diszlexia oka máig nem teljesen tisztázott; az biztos, hogy itt is több tényező határozza meg kialakulását. Egyértelműen vannak genetikai hatások (Grigorenko, 2001) a zavar kialakulásában, melyek kromoszomális és kandidáns genetikai vizsgálatokon alapulnak (Smith és mtsai., 1983; Nothen és mtsai., 1999; Nopola-hemmi és mtsai., 2001). Ami a morfológiai és funkcionális agyi eltéréseket illeti, a legtöbb tanulmány egyetért abban, hogy valamilyen domináns, bal féltekei deficitről van szó (Beitchman & Young 1997), mely érinti a nyelv lateralizációjában érintett planum temporale-t (Hynd & Semrud-Clikeman, 1989), a beszédközpontokat (Grigorenko, 2001), a bal oldali temporo-parietális kérget (Galaburda, 1993), a PFL-t (Gross-Glenn, 1991), és a kisagyat (Nicholson és mtsai., 2001).

1.5. A Tourette szindróma terápiája

1.5.1. Farmakoterápia

A leginkább elterjedt gyógyszerek között a dopamin D2-es receptor blokkolói szerepelnek. Számos placebo kontrollált vizsgálat alapozta meg a tradicionális antipszichotikumok (haloperidol, pimozide) tic-ekre gyakorolt jótékony hatását. (Ross és mtsai., 1978; Shapiro & Shapiro, 1984; Shapiro és mtsai., 1989). Az atipikus antipszichotikumok között a még szelektívebb D2 blokkolók (tiapride és sulphiride), valamint azok a szerek találhatók, melyek a szerotonin rendszerre is gátló hatással vannak (risperidone, ziprasidone, olanzapine, clozapine, quetiapine).

Az atipikus antipszichotikumok közötti hatáskülönbségek a szerek dopamin rendszerre gyakorolt relatív blokkoló hatástól függenek.

Összességében megállapították, hogy a haloperidol az, amelyik a leginkább hatásosnak mondható (66%-os pozitív hatása van TS-ban, Scahill és mtsai., 2006), bár a mellékhatásai miatt a klinikusok sokszor nem választják első szerként. Enyhe tic-eknél a gyógyszeres kezelés általában elhagyható.

Ha TS-ban ADHD-val is találkozunk, az első választandó szerek között a stimulánsok szerepelnek, hiszen bebizonyosodott, hogy azok nem növelik a tic előfordulásának valószínűségét és súlyosságát TS-ban (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1997; Castellanos és mtsai., 1997; Gadow és mtsai., 1995; Tourette Syndrome Study Group, 2002; Gadow és mtsai., 1999; Law és Schachar, 1999).

1.5.2. Pszichoszociális és viselkedésterápiás beavatkozások

A gyógyszeres kezelés mellett elengedhetetlen a család és a gyermek, serdülő tájékoztatása magáról a szindrómáról. A viselkedésterápiás beavatkozások nagyon fontos részét képezi az úgynevezett pszichoedukáció, mely a családdal és a közvetlen környezettel, iskolával történik. Igen gyakran előfordul, hogy a betegség megjelenése és a diagnózis között hosszú idő telik el, mely bizonytalansággal tölti el a családokat. A szindrómáról szóló tájékoztatásba mindig vonjuk be a beteg közvetlen környezetét is, hiszen az iskolában legtöbbször csúfolás áldozatává válnak, ami megnehezíti beilleszkedésüket és hosszú távon társuló depresszió, súlyos önbizalomhiány, személyiségfejlődési problémák léphetnek fel.

A TS hatása alapvető lehet a kortárskapcsolatok kialakításában, az iskolai oktatás és tanulás folyamatában, ezért a diagnosztikus és terápiás munka folyamán nemcsak a tic-ek természete, súlyossága és lefolyása kap központi szerepet, hanem az is, hogy hogyan lehet megküzdeni azzal a ténnyel, hogy egy krónikus betegséggel kell együtt élni.

A pontos diagnózis, melybe a komorbid állapotok feltérképezése is beletartozik, nélkülözhetetlen lépés a további kezelés során. A klinikai kezeléshez nemcsak a tünetredukció, hanem a család tájékoztatása a szindróma jellegéről, az iskolai és környezeti támogató rendszerek feltérképezése is hozzátartozik. (Piacentini & Chang, 2001; 2005; 2006).

1.6. A Tourette szindróma okai

Sokáig a TS okának pszichológiai problémát tulajdonítottak, és a szülőket és a környezetet okolták, hogy olyan belső konfliktusokat teremtenek, melyek a tic tünetek jelentkezéséhez vezetnek. Természetesen ez így nem igaz, és bár a mai napig nem sikerült egy egyértelmű okot találni, de vannak hipotézisek és kutatási eredmények arra vonatkozólag, hogy mi állhat a tic-ek hátterében.

Minden kétséget kizáróan tudjuk, hogy a TS kialakulásában nagy szerepet kapnak genetikai faktorok, de az öröklődés pontos menete mind a mai napig nem ismert. A következő fejezetekben (Irodalmi áttekintés 2., 3. fejezet) az értekezés a genetikai és a neuropszichológiai faktorokat fejti ki részletesen, de ezeken kívül fontos megemlíteni a környezeti hatást is.

Számos környezeti tényező szerepe feltételezhető abban, hogy milyen mértékben fejeződnek ki a Tourette szindróma tünetei, pl. a születés körüli tényezők befolyásolhatják a gének hatását, vagy egy vírusos fertőzés, illetve oxigénhiány következtében kialakult idegrendszeri károsodás is okozhat tic-eket. Egy elmélet szerint a tic-ek és a kényszeres tünetek megjelenésében vagy súlyosbodásában leginkább az autoimmun rendszer szerepe feltételezhető (Hallett & Kiessling, 1999). Ezek a kutatók azt gondolják, hogy a tic-ek és a kényszeres tünetek megjelenése előtt egy streptococcus fejlődés zajlott le. A PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections, gyermekkori streptococcus fertőzés következtében kiváltott neuropszichiátriai zavar) szerint a TS és a kényszerbetegség tünete egy immun-mediált válasz a fertőzésre (Morshed és mtsai., 2001). A PANDAS jelenlegi kritériumai szerint a tic-eknek és kényszeres tüneteknek pubertás előtt kell jelentkezniük egy dokumentált streptococcus fertőzés után (Murphy és mtsai., 2004; Swedo, 2002). Ennek alapján a TS kezelésének a módja antibiotikumos kezelés lenne, melynek alapja a fertőzés klinikai bizonyítéka és a pozitív torokváladék tenyésztési lelet (Garvey és mtsai., 1999). Viszont azok a próbálkozások, melyek az immun terápian alapulnak, pl. plazma csere, immunoglobulin terápia, vagy penicillin profilaxis kezelés, még egyáltalán nem bizonyítottak.

A sürgető igény, hogy minél előbb felfedezzük a TS és az ADHD hátterében álló genetikai és környezeti faktorokat oda vezetett, hogy a kutatók bizonyos megfogható,

az idegtudományon belül megalapozott vonásokat, endofenotípusokat kezdtek el keresni. Az endofenotípus vagyis a „közti” fenotípus a biológiai etiológiát hangsúlyozza, öröklöttnek és szindrómaspecifikusnak tartott kvantitatív jelző, és a pathofiziológiai mechanizmusok feltárásában van szerepe. Fontos kritériuma, hogy mérhető legyen és hogy ne a diagnosztikus kategóriához, hanem az elsődleges kiváltó okhoz álljon közelebb, legyen az genetikai vagy környezeti (Castellanos & Tannock, 2002). Az alábbi fejezetekben az ezzel kapcsolatos neuropszichológiai és a genetikai hipotéziseken alapuló kutatási eredményeket fejtem ki részletesen.

2. A Tourette szindróma és az ADHD neuropszichológiai megközelítése

2.1. A frontális lebeny és a viselkedés kontrollja

Több mint 2000 éves az a feltételezés, miszerint a magasrendű intellektuális funkciók, és a frontális lebeny szoros kapcsolatot mutat (Finger, 1994). A XIV. században Guido Lanfaranchi volt az első, aki leírta a homloklebeny sérülésének a következményeit (Duffy & Campbell, 1994). A XIX. században pedig a lokalizációs teóriák térhódítása érte el csúcspontját: állatkísérletek és esettanulmányok, köztük a máig híres Phineas Gage esete kezdte ráébreszteni a tudósokat, hogy ennek a masszív, „hallgatag” területnek központi szerepe lehetett az emberré válásban. A frontális, azon belül is a prefrontális lebeny (PFL) az evolúció során a legkésőbb kialakult struktúra az emberi agyban, specifikus funkciója máig rengeteg kérdést vet fel a kutatók számára. Ma már tudjuk, hogy a PFL alapvetően a magasabb rendű célirányos viselkedés megtervezését és kivitelezését határozza meg. Az intencionalitás mellett az empátia és a „személyiség” központjaként is emlegetik: híres példa erre Phineas Gage, aki 25 évesen vasútépítés közben baleset áldozata lett (egy 3 cm átmérőjű vasrúd átfűrődött a koponyája elülső részén, a homloklebenyen keresztül). Az addig nagyon népszerű, intelligens és felelősségteljes ember ugyan testileg teljesen felépült, nem voltak járási, beszédbeli nehézségei, a memóriája és az intelligenciája sem károsodott, de megbízhatatlan, felelőtlen, szociálisan közömbös lett, és soha nem tudott visszatérni a társadalomba (Damasio és mtai., 1994). Nem az agy egy jól körülhatárolt funkciója veszett el, hanem sokkal globálisabb károsodás történt: a személyiség egészének a károsodása.

Akár a zenekarban a karmester, az emberi agy vezető szerepét a homloklebeny tölti be. Mint az intencionalitás, a belátás és a tervezés székhelye, ez a leginkább humán-

specifikus terület az agyban. 1928-ban Tilney azt javasolta, hogy a törzsfajlásban a teljes emberi evolúció tökéletesedésének idejét „a frontális lebeny évének” kellene tekinteni. 1985-ben David Ingvar fogalmazta meg a „Memory of the future” kifejezést a PFL-re vonatkozóan. Ez a nagyon valószínűtlen, de eredeti megfogalmazás híven mutatja a terület egyik legfontosabb feladatát. A PFL felel az egyik legkomplexebb kognitív funkcióért, amit az irodalomban végrehajtó funkciónak (EF, executive function) hívnak, mely főleg a jövőben történő cselekvésre irányuló intencionalitással, célorientáltsággal, komplex döntéshozatallal és a cselekvés végrehajtásával függ össze, és melyet affektív aspektusok is befolyásolnak. Luria szerint a homloklebeny a „civilizáció szerve”: ahogy az emberi társadalomban a civilizáció, úgy a frontális lebeny is később fejlődött az evolúció során.

A karmester metaforával tovább élve, a karmester nem játszik, csak irányít, a különböző hangszereket vagy hangszercsoportokat hangolja össze harmonikussá. A frontális lebeny szerepe is hasonló: az agy különböző területeit - melyek különböző funkciókért felelősek - irányítja, és hozza létre az adekvát eredményt, legyen az egy labda elkapása, egy ábra lemásolása vagy akár egy házastársi probléma megoldása. Mint ahogy a karmester sem születik karmesternek, hanem megtanulja a „szakmáját”, a frontális lebeny sem rögtön, születés után lép látványosan a színtérre. Ennek megfelelően korai sérülése, illetve fejlődésének elmaradása számos gyermekpszichiátriai zavart okozhat, mint pl. a már említett ADHD-t, Tourette szindrómát, kényszeres zavarokat, autisztikus tüneteket (Bradshaw, 2001).

A PFL nagy szerepet játszik az újdonság vagy az új ingerek integrálásában. Képalkotó vizsgálatok bizonyítják, hogy amikor a személynek új feladatot adnak, akkor a jobb oldali PFL vérellátása a legmagasabb, de amint a feladat rutinszerűvé válik, ez a magas aktivitás eltűnik (Raichle és mtsai., 1994). A PFL nem az egyszerű automatikus cselekvések kivitelezésében kulcsfontosságú, hanem az úgynevezett „top-down” információszervezésben játszik szerepet, amikor a belső állapotok szervezéséről és szándékolt cselekvésről van szó, főleg ha ezek gyorsan változnak és még újak (Miller & Cohen, 2001). Klasszikus példa erre, hogy Londonban járva egy jobboldali közlekedéshez szokott embernek a PFL fogja „megszervezni”, hogy az úton átkelve ne balra, hanem jobbra tekintsen először.

2.2. A mozgásszervezés hierarchikus organizációja

Manapság a neuropszichiátria és neuropszichológia eltávolodott a szigorú lokalizációs/diszkonnekciós megközelítéstől és az egyes agyi területek funkcióit dinamikusabban szemléli egyfajta agyi hálózatok formájában. Különböző interaktív centrumok és plasztikus rendszerek reagálnak dinamikus összhangban és egyfajta szervezett hierarchiában a változó környezet hatásokra és élményekre. Fuster (1999) állítása szerint a legmagasabb és a legteljesebb mozgásszervezési tervek és sémák a PFL dorzolaterális részéhez köthetők, míg a konkrétabb és közbenső reprezentációk (pl. idő- vagy térbeli szervezés) a laterális premotoros és a szupplementer motoros területek (SMA) valamint a parietális lebeny részvételével történik. Ehhez kapcsolódva, az egyszerű mozgásokat és a különböző izomcsoportok tevékenységét az elsődleges motoros kéreg irányítja. Ez a hierarchikus koordináció egy időben, párhuzamos módon történik, amellett, hogy folyamatos kölcsönhatásról is beszélhetünk az egyes résztvevő területek között.

A mozgás reprezentációja és kivitelezése tehát hierarchikus úton történik a motoneuronok, a gerincvelő elülső gyökerei, a mesencephalon motoros magjai, a kisagy, a diencephalon egyes részei (thalamusz és bazális ganglionok) és a frontális lebeny által. Az utóbbi maga is hierarchikusan felépített: az elsődleges motoros kéreg az elemi mozgások reprezentációjáért és kivitelezéséért felelős, a premotoros kéreg alá (premotoros és SMA) a már komplexebb irány és cél által meghatározott mozgások vannak alárendelve, míg a PFL a frontális lebeny magasrendű asszociációs területe. Itt a mozgás séma reprezentációja és meghatározottsága különböző hálózatokon keresztül történik, melyek inputja három alapvető kognitív funkción keresztül történik (Fuster, 1999):

1. Rövid távú **motoros memória** (feltehetőleg a serkentő glutamát közreműködésével), mely tartalmaz egy mozgás előtti rákészülést (premovement potential) az SMA-n keresztül.
2. Rövid távú perceptuális memória vagy **munkamemória** az éppen releváns vagy elvárt szenzoros információval kapcsolatban, mely a dorzolaterális PFL-hez kapcsolható
3. **Inhibitorikus kontroll** (feltehetően a GABA gátló neurotranszmitteren keresztül az orbitofrontális kéreg működik közre) az irreleváns ingerek elnyomása érdekében

A frontális kéreg tehát a külső és a belső információkat is folyamatosan szervezi, hogy új mintákat alkosson az akaratlagos mozgás, döntés, célorientáltság válaszkiválasztás, intenció stb. területén.

A három legfontosabb neurotranszmitter, melyek az egész lebeben keresztül a felszálló idegpályák legfontosabb szereplői, és más transzmittereket (opioid peptidek, kolinerg és GABAerg rendszerek) is modulálnak, az alábbiak (Anderson & Cohen, 1996):

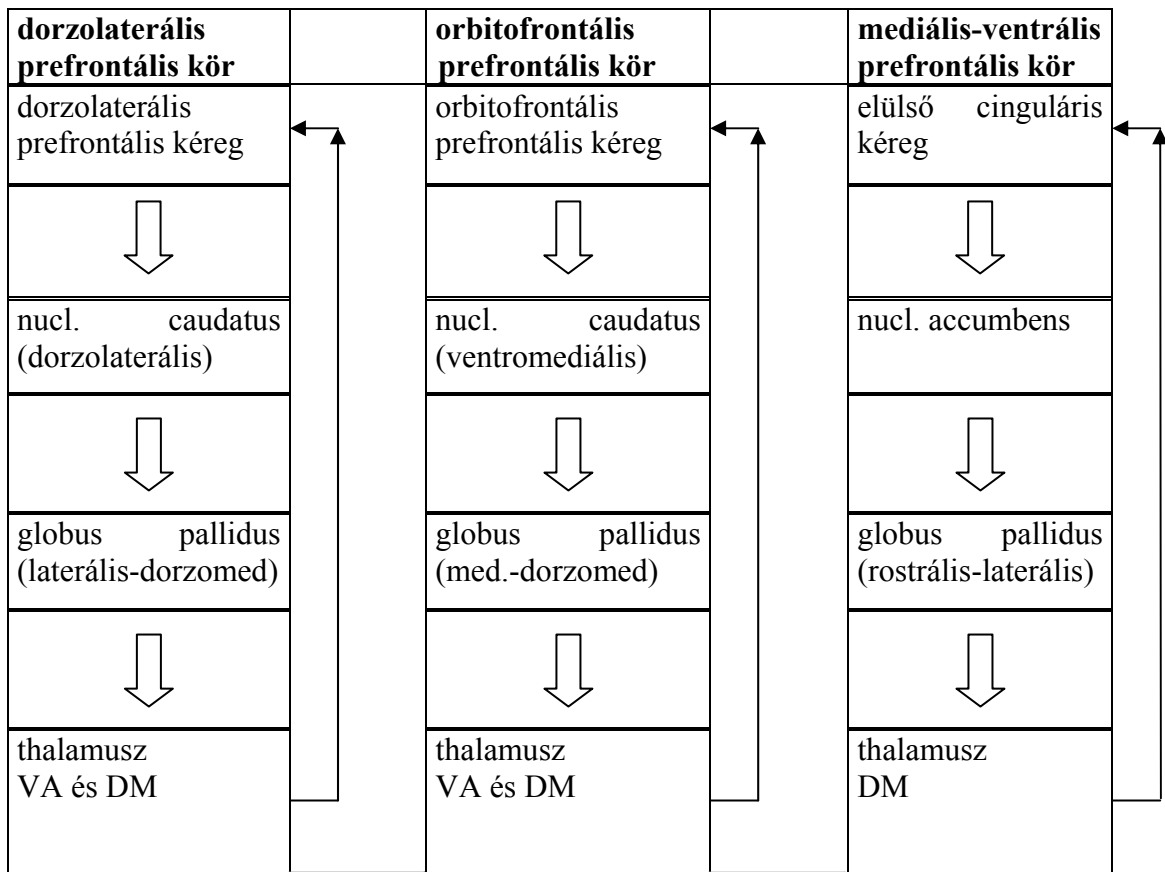
1. Szerotonin (5-hidroxi-triptamin): fontos az alvás, hangulat, étvágy és hormonszekréció terén. Gátló hatása van az agresszív magatartás, szexuális viselkedés, táplálkozás, fájdalom stb. létrejöttében. Szintézise triptofánból történik két lépésben: a triptofán hidroxiláz specifikus, a dekarboxiláz nem. A tárolt, illetve felszabadult szerotonint a MAO (monoamin oxidáz) bontja el. A szerotonerg neuronok nagy része az agytörzsi raphe-magvakban található, innen elsősorban a bazális ganglionokhoz, thalamuszhoz és kéreghez mennek a pályák, egy részük a gerincvelőbe irányul (valószínűleg mozgásszabályozó).
2. Dopamin (DA): fontos szerepet játszik olyan funkciókban, ahol a jutalmazás meghatározó, modulálja a mozgást és a kogníciót. Szintézise tirozinból történik a specifikus tirozin-hidroxiláz és a nem specifikus dekarboxiláz enzim hatására. A dopamin a szinaptikus vezikulákban tárolódik és a dopaminerg neuronokban szolgál transzmitterként. A dopaminerg neuronok az agyban három viszonylag jól körülhatárolt pályát alkotnak: a nigro-striatális pálya a bazális ganglionokhoz fut, és a mozgásszabályozásban van szerepe (károsodása Parkinson kórt okoz), a mezolimbikus-kortikális pályának pszichológiai és magatartás-vezérlő hatásokat tulajdonítanak (a schizofrenia egyes tünetei kapcsolhatók ide), végül a tubero-infundibuláris pálya a hipofízishez halad és a prolactin felszabadulását gátolja. Valamennyi pálya kiinduló sejtjei a felső-középső agytörzsben találhatóak.
3. Noradrenalin (NA): A noradrenerg neuronok vezikuláiban a dopamin-béta-hidroxiláz termeli a NA-t dopaminból. Ez az átalakítás azonban nem tökéletes, ui. a noradrenerg sejtek vezikulái mindig tartalmazznak dopamint is, mely a NA mellett a szinaptikus részbe jut. A noradrenerg neuronok túlnyomó többsége egyetlen agyi magban a locus coeruleus-ban („kék mag”) találhatóak, innen vezet számos kisebb-nagyobb köteg a limbikus rendszer egyes részeihez és a kéreghez. Egyes noradrenerg pályák a gerincvelőbe is haladnak. A NA

szerepe nagyszámú vegetatív és pszichológiai jellegű funkcióban van: modulálja a stressz válaszokat, az éberséget, valamint a tanulási és memória folyamatokat.

2.3. A PFL és részei

A felnőtt ember agyának egyharmadát adó frontális lebeny csak a serdülőkor végére éri el strukturális és funkcionális érettségét. Vulnerábilis a neurodegeneratív megbetegedésekre is, mint pl. Parkinson kór, Huntington chorea stb., melyek fenomenológiailag sok mindenben hasonlítanak a neurodevelopmentális kórképekre, köztük a Tourette szindrómára. Anatómiai helyzeténél fogva bizonyos balesetekben nagyon könnyen sérülhet (közlekedési balesetek, esések, stb.), maradandó károsodásokat okozva a viselkedés, gondolkodás és érzelmi élet organizációjában. Klinikai megfigyelés és neuropszichológiai vizsgálatok világítottak rá először, hogy a neurodevelopmentális kórképeknél ezekhez a sérülésekhez hasonló jelek és tünetek lépnek fel.

A frontális lebenynek öt fő feldolgozóköre van, melyek a bazális ganglionok (BG) különböző magjain keresztül kapcsolnak át, és melyek viszonylag függetlenek egymástól (1. ábra) (Weiner, 1997; Fuster, 1999). Ezek az alábbiak: motoros, okulomotoros, dorzolaterális, orbitofrontális és mediális. Az utolsó három, a PFL-n belül található, és szoros kapcsolatban áll azokkal a neuropszichiátriai kórképekkel, melyekről ez az értekezés szól. Mindegyik feldolgozóköron belül van egy facilitáló (excitatorikus, direkt, glutaminerg) és egy gátló (inhibitorikus, indirekt, GABAerg) út a striátum és a globus pallidus/substantia nigra között, melyek egymással párhuzamosan futnak, de anatómiailag megosztottak.



1. ábra. A prefrontális lebeny három feldolgozóköre (VA=ventroanterior DM=dorzomediális)

A három fő prefrontális feldolgozókörhöz hagyományosan három szindrómát csatolnak.

A dorzolaterális feldolgozókör a dorzolaterális PFL-ben ered, a nucleus caudatus dorzolaterális részéhez projiciál, majd a dorzolaterális globus palliduson, a ventrális anterior és dorzomediális thalamusz magokon keresztül tér vissza a dorzolaterális PFL-be. Az úgynevezett dorzolaterális szindróma tulajdonképpen megegyezik a végrehajtó funkciók általános értelemben vett zavarával, vagyis gyengül a hipotézisalkotás, a feladatok tanulása és a konstruktív képesség, munkamemória zavarok léphetnek fel, a gondolkodásban konkretizálást és perszeverációt láthatunk. Károsodása leginkább a kognitív funkciókat érinti, azon belül is a végrehajtó funkciók azok, amik a leginkább károsodnak. Az alábbi lista az egymást átfedő, de a terület diverzitását mutató kognitív funkciókat sorolja fel (Duffy & Campbell, 1994; Fuster, 1999; Mega & Cummings, 1994; Pennington & Ozonoff, 1996):

- Az autonóm viselkedésre való képesség (külső segítség nélkül)
- Célorientált viselkedés, ha a cél távoli vagy elvont
- Szelf-reguláció, önmonitorozás, önirányítás
- Szervezési képesség; egy viselkedéses válasz egy új vagy komplex probléma megoldására
- Nem rutin cselekvések átlátása, mentális szintézise
- Egy feladat megtervezése és szabályozása után célorientált és adaptív viselkedés
- Probléma megoldás, érvelés, új problémákra megoldások generálása
- Kezdeményezőkézség, motiváció, spontaneitás, ítélőképesség, tervezés, belátás, stratégikus döntéshozatal
- A gondolkodás és cselekedet spontaneitása és gördülékenysége
- Kognitív flexibilitás
- Képesség a szisztematikus keresésre a memóriában
- Képesség arra, hogy feladatok között váltson, vagy fenntartsa azt, ameddig szükséges
- Képesség arra, hogy visszatartsa, vagy gátolja válaszát, ha ez szükséges
- Képesség arra, hogy fókuszálja, vagy fenntartsa figyelmét

A **laterális orbitofrontális kör** az inferolaterális PFL-ben ered, a nucleus caudatus ventromediális és a dorzomediális globus palliduson átkapcsolva visszatér az orbitofrontális kéregbe a ventrális anterior és mediális dorzális thalamusz magokon keresztül. Projekciói hasonlóak a dorzolaterális feldolgozóköréhez, de mediálisabban helyezkednek el. Az orbitofrontális kör sérülése leginkább a viselkedés organizációját (pl. hiperaktivitás, gátlástalanság) és az emóciókkal kapcsolatos döntéshozatalt (impulzivitás) befolyásolja. Izolált károsodása következtében csak a koncentrációt kívánó felidézés gyengül, és az események időrendjének felidézése károsodhat. Ezen kívül szerepet játszik új információk kódolásában is: egy egészséges embereken elvégzett PET (Pozitron Emissziós Tomográfia) vizsgálat szerint, ahol absztrakt vizuális ingereket kellett megjegyezniük, az elülső orbitofrontális régió mutatott egyértelműen magasabb vérátáramlást az új információ kódolásakor (Frey & Petrides, 2000). Összességében megállapítható, hogy ez a rendszer a viselkedésminták tanulásában és kiválasztásában játszik főszerepet.

A régió bonyolult összeköttetésben áll kéreg alatti területekkel, melyek az emocionális feldolgozással, alapvető biológiai regulációkkal és a szociális viselkedéssel kapcsolatosak. Ebben a régióban megfigyelték, hogy az 5HT_{2A} szerotonin receptor magas sűrűsége majmokban a jó szociális adaptációval, alacsony szintje pedig az agresszív, szociálisan nem megfelelő viselkedéssel társul (Raleigh és mtsai., 1993).

A laterális orbitofrontális kéreg sérülése leginkább a szociális és kognitív területekkel kapcsolatos gátlástalansággal függ össze: ezek alapján felléphet irritabilitás, hangulatingadozás, tapintatlanság, vicckényszer, eufória, szórványos hipománia, érzéketlenség, a szociális ingerekre való inadekvát reakció, alkalomhoz nem illő bujaság, hiperszexualitás, agresszív dühkitörés, szociopátia, kényszerek, rögeszmék.

Kognitív illetve motoros területen találkozhatunk figyelmetlenséggel, hiperaktivitással, mások viselkedésének utánzásával (echopraxia, mint TS-ban), utilitárius viselkedéssel (pl. ha talál egy tollat, elkezd vele sztereotip módon írni), döntéshozatali problémákkal, általános önmonitorozási zavarral, illetve azzal, hogy képtelen gátolni az alternatív asszociációit melyek konfabulációt okoznak (Schnider & Ptak, 1999).

Az a képesség, hogy irreleváns ingert vagy egymással versengő válaszokat, gondolatokat, emlékeket, stb. gátoljunk le, alapvető a sikeres gondolkodáshoz, kivitelezéshez és a mindennapi élethez.

Bár egy egész hálózat vesz részt ezekben a gátló folyamatokban, úgy tűnik, hogy az orbitofrontális kéreg fontos szerepet játszik az irreleváns ingerek gátlásában (Garavan és mtsai., 1999). Ez a régió különösen érdekes a különböző neurodevelopmentális zavarok kialakulásában: OCD-ben túlműködik, ADHD esetében alulműködik.

A mediális-ventrális kéreg feldolgozóköre (az anterior cinguláris kéreggel, ACC; anterior cinguláris cortex) az anterior cinguláris területről ered és a ventrális striátumba (nucleus accumbens), valamint a tuberculum olfactorium, és ventromediális caudatum és a putamen egyes részeibe projiciál. A rostrolaterális globus palliduson és a thalamusz dorzomediális magján keresztül visszatér az ACC-be. A mediális kéreg feldolgozóköre a motoros aktivitás szervezésében és elindításában játszik szerepet, valamint fontos része az érzelmek és motivációk szabályozásának. Az ACC kritikus komponense ennek a körnek, mely a téves kimenetelű kognitív folyamatokat felügyeli és korrigálja. Károsodása esetén hangulati

zavarok, apátia, az iniciatíva csökkenése és akinetikus mutizmus léphet fel. Cohen és mtsai. (1999) egy összefoglaló tanulmányban a cingulotomia utáni súlyos figyelmi zavarokra hívja fel a figyelmet, hiszen az ACC modulálja a válaszkészséget és a fókuszált figyelmet. Paus és mtsai. (1998) 107 PET tanulmányt foglalt össze a témában, és arra a következtetésre jutottak, hogy a feladat nehézsége és a válasz természete fontos összetevője az ACC aktivitásnak, vagyis a nehéz feladatoknál megemelkedik az aktivitása. Az ACC supracallosális része (mely a premotoros és dorzolaterális PFL-el köti össze) szerepet játszik még a kézmozgások kontrollálásában, a tanulás korai szakaszában és a spontán cselekvés elkezdésében is. Természetesen ez összefügg az arousallal, motivációval, figyelemmel és főleg dopaminerg és noradrenerg rendszereket modulál. A subcallosális részek viszont, melyek az orbitofrontális kéreggel, amygdalával, ventrális striátummal, és más limbikus struktúrával állnak összeköttetésben, úgy tűnik inkább az autonóm idegrendszeri funkciókkal függenek össze, egyensúlyozva a szimpatikus és paraszimpatikus tónust.

Az ACC –főleg a supracallosális régió-, tehát nehéz feladathelyzetben a legaktívabb, ahol szükség van olyan végrehajtó funkciókra, mint az irreleváns ingerek gátlása, a megosztott figyelem, versengő döntések, hibafelismerés, válaszmonitorozás, és a helyzetnek megfelelő viselkedés kezdeményezése és fenntartása (Awh & Gehring, 1999; Turken & Swick, 1999).

Ezeknek a feldolgozóköroeknek a végrehajtó funkciókra vonatkozó megosztottsága természetesen nem határolható el egymástól ilyen tisztán, hiszen a funkciók sokszor átfedik egymást, és a PFL anatómiai helyzetéből adódóan számos bonyolult kapcsolatrendszerrel rendelkezik más régiók felé is, melyek esetleges sérülése más funkciók károsodását is okozhatja.

2.5. Bazális ganglionok

A frontális lebenyen kívül a frontostriatális rendszer másik részét képező bazális ganglionokat a kisaggyal együtt az extrapiramidális rendszer részének tekintik, de filogenetikailag a kisagy korábbi terület. Míg a bazális ganglionoknak inkább gátló, addig a kisagynak inkább serkentő szerepe van (Mink, 1998). Mindkét rendszer multiplex, funkcionálisan elkülönült csatornákon keresztül párhuzamosan dolgozza fel az információkat.

Bár a bazális ganglionok szerepe még nem teljesen tisztázott, az biztos, hogy az akaratlagos mozgások, cselekvések mintázatának a kiválasztásában és megerősítésében, valamint az irreleváns ingerek gátlásában játszik szerepet. A BG részei a nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus és a substantia nigra. A putament és caudatust együttesen striátumnak hívják, mely a BG-ba érkező serkentő (glutamát) inputokat fogadja (Parent & Cicchetti, 1998). Az öt frontostriatális kör a BG-n megy keresztül, és mindegyiknek két pályarendszere van a striátum és a globus pallidus között: a direkt, serkentő, főleg D1 receptorokat tartalmazó és az indirekt, gátló, főleg D2 receptorokat tartalmazó.

A globus pallidus interna-n és a substantia nigra reticulata-n keresztül történik a legfőbb output forgalom, mely gátló hatással van a serkentő premotoros neuronokra a ventrális thalamuszban. A BG dorzális pályáját a szenzoros és SMA kérgi inputjai, a ventrális pályát pedig a limbikus és paralimbikus területekről érkező inputok alkotják. A BG ventrális rendszerének más részei a nucleus accumbens-ből, tuberculum olfactorium-ból, és ventrális pallidumból állnak. A ventrális striátum ingerlése helyváltoztató mozgást, csámcsogást, nyelést, nyelvnyújtogatást és más sztereotip viselkedésmintát okoz. Ilyeneket láthatunk TS-ban (Gronewegen, Wright & Beijer, 1996) is. A ventrális pallidum analóg a globus pallidussal. A rendszer a thalamusz dorzomediális nucleus-án keresztül a limbikus kéregbe ér. Az érzelmek és motivációk szervezésével kapcsolatos, és a versengő limbikus rendszerhez kapcsolódó válaszokat kontrollálja (választja ki, illetve gátolja le) (Mink, 1998).

A hiperkinézia (ahogy pl. a korai Huntington chorea-ban látható) a globus pallidusba tartó indirekt pályarendszer gátló striatális neuronjainak degenerációja következtében alakul ki: a globus pallidus externa emiatt felszabadul a gátlás alól, ez a subthalamicus nucleus gátlásához vezet, ami csökkent aktivitást jelent a globus pallidus interna/substantia nigra reticulata-ra nézve, és emiatt csökken a thalamusz GABAerg gátlása is (Alexander, 1997; Parent & Cicchetti, 1998). Ehhez hasonlóan a ventrális striátum/pallidum körének zavara a motoros, kognitív és limbikus válaszok gátlásának a zavarával jár, mely tic-ek felszabadulásával illetve az OCD-ben is látható rituális viselkedés megjelenésével jár. Az egészséges BG tehát a direkt pályarendszeren keresztül kiválasztja és erősíti az akaratlagos mozgásokat, míg az indirekt pályarendszeren keresztül gátolja az akaratlan cselekvéseket.

A bazális ganglionok tehát egyértelműen szerepet játszanak a mozgások tervezésében, kezdeményezésében és kivitelezésében, ami a sebességet, időzítést, folyékonytárgyat

illeti. A mozgások alapvető mechanizmusainak a kivitelezése a kisagy feladata (Brooks, 1996). A BG egyik legfontosabb feladata közé tartozik, hogy szűrő funkcióval bír: facilitátoros és inhibitorikus utakon keresztül kiválasztja az adaptív mozgásmintákat. Másik fontos szerepe, hogy egy magasabb kortikális szinten eldölt mozgástervhez optimalizálja az izomaktivitás mintázatát. Ha ez megtörtént, akkor az SMA-n keresztül eljut az inger a primer motoros kéreghez, ahol megtörténik a mozgás kivitelezése, majd ha ez automatikussá válik, akkor a kisagy is szerepet vállal a folyamatban (Brooks, 1996). A Parkinson kór tünetei között szereplő diszkinézia és rigiditás is a BG ezen funkciójának elvesztése következtében jelentkezik. A BG feladata az is, hogy a főleg internális információkra adott mozgások szekvenciáit összerendezze (Wichmann & DeLong, 1997).

Graybiel (1998) elképzelése szerint a striátum funkciója az, hogy bizonyos viselkedéseket, mozgásokat, gondolatokat egyfajta mintázattá alakítson és tömörítsen össze („chunk” action or thought repertoires), anélkül, hogy ennek tudatában lennének. Ez mindenképpen egy olyan algoritmus megtanulása, melyből hiányzik az explicit tudatosság. Ez a habituális, implicit tanulás elválik a hippocampus és a mediális temporális lebeny által mediált explicit tanulástól.

Brown és Marsden (1998) elgondolása az, hogy a BG közreműködik a kortikális szinkronizáció és „binding” elősegítésében. Ez lenne az alapja a cselekvések és gondolatok megfelelő szekvenciába állításának.

Összefoglalva, a BG legfontosabb funkciói az alábbiak

- Szelektálja és gátolja a cselekvés szekvenciáit, mint egy filter
- Optimalizálja a cselekvés mintázatát a célirányos viselkedés elérése végett
- Főleg belső jelek által vezérli a mozgásszekvenciákat
- Mozgásrepertoárokat gyűjt (chunk)
- A koherens válasz elérése érdekében szinkronizálja a kortikális aktivitást
- Nagy szerepe van a habituális, implicit tanulásban.

2.6. A végrehajtó funkciók mérése

A végrehajtó funkciók fogalma több hagyományra tekint vissza: az elnevezés heterogenitása következtében a szakirodalom 33 különböző definíciót tart számon (Eslinger, 1996). A klinikai hagyományokból eredő strukturalista definíció szerint tehát a végrehajtó funkció fogalma a frontális lebenyhez köthető, magasabb szintű

ellenőrző folyamatokat fedi le, amelyek lehetővé teszik a célirányos viselkedés kontrollját (Duncan, 2001). A funkcionista megközelítés szerint a végrehajtó funkció különböző komplex kognitív folyamatokat foglal magában, amelyeket az új és nehéz helyzetek megoldása igényel (Hughes, 2002). Ilyenek pl. a szándékos cselekvés megtervezése, a megfelelő stratégia kiválasztása, a releváns információk fejben tartása (munkamemória), a hibák folyamatos korrekciója és a megfelelő végrehajtás érdekében az automatikus válaszok gátlása. Mindezen fogalmak kissé megfoghatatlannak tűnnek, ha egy vizsgálatban mérni szeretnénk őket, ezért a kutatók megpróbáltak mérhetőbb és reprezentatív támpontokat keresni ezen a területen. További probléma, hogy gyermek- és serdülőkorban, mikor a végrehajtó funkciók egyébként is folyamatosan fejlődnek, hogyan tudunk megbízható adatokat prezentálni az esetleges funkció zavarokról.

Az EF-t mérő gyermek- és serdülőkorban használatos tesztek egyes faktoranalízissel végzett elemzése szerint a tesztek 3 nagyobb faktorba csoportosíthatók (Hughes, 2002; Welsh, Pennington & Groisser, 1991).

1. Az egyik elkülönülő faktor a **kognitív flexibilitás**, amely a gyors, gördülékeny válaszokat teszi lehetővé. A kognitív flexibilitás mérésére legáltalánosabban használt eszköz a Wisconsin Kártyaválogatási Teszt (Wisconsin Card Sorting Test, WCST) (Heaton, 1993). Különböző képalkotási eljárásokkal bizonyították, hogy egészséges vizsgálati személyek esetében a teszt felvétele közben megnövekszik a véráramlás a prefrontális kéregben. (Rezai és mtsai., 1993; Lombardi és mtsai., 1999). A teszt képet ad a kognitív flexibilitáson kívül a konceptualizációról, a prepotens válasz gátlásának képességéről, a hipotézisalkotás minőségéről, a váltásról, illetve a gondolkodásban megjelenő perszeverációról.
2. Egy másik faktor a **gátló kontroll** (inhibíció), ami elsősorban az eltérő szabályokhoz való alkalmazkodást, az automatikus válaszok gátlását igényli. A kognitív gátló kontrollt vizsgáló feladatok tipikus példája a Stroop-teszt, amelyben a szavak színének megnevezése lassul, ha az inkongruens a szó jelentésével (Stroop, 1935). Feltételezik, hogy a válaszügy lassulása az automatikus és szándékvezérelt folyamatok interferenciájának következménye (Csépe, 2005). Funkcionális vizsgálatok (Adleman és mtsai., 2002; Bush, Luu, & Posner, 2000; Carter, Mintun, & Cohen, 1995; Pardo és mtsai., 1990;

Peterson és mtsai., 1999) szerint, az ilyen jellegű feladatokban a PFL mediális kérgé, különösen az anterior cingulum vesz részt.

3. A harmadik a **tervezés-munkamemória** faktor: a munkamemória (Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley, 2001; Racsmány 2001), mint online információfeldolgozási és kezelési rendszer (Mesulam, 2000), két fő feladatot lát el: az információ fenntartást, és az újraszervezést (Kerns mtsai., 2001). A munkamemória központi szerepet játszik minden információfeldolgozási folyamatban, mivel korlátozott számú egység rövid idejű aktív tartásával azonnali hozzáférést tesz lehetővé, s ez által a komplex kognitív funkcióknak alapvető hátteret nyújt. Funkcionális vizsgálatok bizonyítják, hogy a munkamemória folyamatok leginkább a dorzolaterális PFL-hez köthetők (Jennings, van der Veen & Meltzer, 2006; Wager & Smith, 2003, Goldman-Rakic, 1987; Fuster, 1995), mely terület felelős a munkamemória- és más „on-line” információfeldolgozó folyamatokért.

Mint említettem, a végrehajtó funkciók mérése kapcsán a kutatók számos problémával szembesültek (Hughes, 2002). Az egyik a végrehajtó funkció tesztek összetettségéből adódik (pl. WCST). A teszteken mért teljesítmény gyakran számos különböző folyamat eredménye. Egy komplex tervezési feladatban például a gátló kontroll és verbális képességek is segíthetik a megoldást. A klinikai megfigyelések ugyanakkor arra utalnak, hogy frontális sérülés következtében a hagyományos intelligencia tesztekkel mért részképességek viszonylagos érintetlensége mellett sérül a cselekvéstervezés és a problémamegoldás (Csépe, 2005; Duncan, 1996). A végrehajtó funkció tesztek és az intelligencia tesztek között legfeljebb gyenge együttjárás mutatkozik (Welsh, Pennington & Groisser, 1991; Korkman, Kirk & Kemp, 1998; Luciano és mtsai., 2001). Más funkcióktól függetleníteni egy olyan összetett funkciót, amelyről feltételezzük, hogy különböző egyidejű folyamatok összehangolását végzi, konceptuális problémákat vet fel. A mérésből adódó másik gyakori probléma, hogy a végrehajtó funkciók számos különböző élethelyzetben fontos szerepet játszanak, míg az egyes tesztek egyedi, speciális helyzetekre korlátozódnak. Ezzel magyarázható a viselkedéssel való gyenge együtt járás. További nehézséget jelent, hogy a tesztek többszöri alkalmazása lehetővé teszi a válaszok automatizálódását, így ismételt felvételnél már nem feltétlenül ugyanazt a funkciót becslik. Ezzel magyarázzák az újratesteléskor mutatkozó gyengébb megbízhatóságot (Bishop és mtsai., 2001).

A tesztek adaptációja az írni-olvasni nem tudó korosztályok számára többek közt lehetővé tette a végrehajtó funkciók tipikus fejlődésének vizsgálatát (Hughes, 2002). A korábbi feltételezésekkel ellentétben a prefrontális kéreg már csecsemőkorban is részt vesz a viselkedés szabályozásában (Bell & Fox, 1992; Diamond, 2001). Azokban a gátló kontrollt mérő feladatokban, amelyek a domináns válasz egyszerű visszatartását igénylik, szignifikáns javulás tapasztalható a teljesítményben 3 és 6 éves kor között (Mahone, Pillion & Hiemez, 2001). A bonyolultabb gátló kontroll tesztekben, amelyekben az automatikus válasz gátlását egy új válasz megszervezése érdekében kell végrehajtani, a teljesítmény javulása iskolás korban is megfigyelhető (Klenberg és mtsai., 2001; Diamond, 2001). Egyes végrehajtó funkció tesztekben gyermekkorban nemi különbségek is megfigyelhetők (Brocki & Bohling, 2004; Klenberg és mtsai., 2001). Mindezen fenti okokból a neurodevelopmentális kórképek végrehajtó funkciók vizsgálatát kiemelten fontos módszertanilag jól megtervezni és életkorra, nemre kontrollálni, valamint elengedhetetlen megfelelő kontroll csoport alkalmazása és a tesztek helyes, elméletileg megalapozott kiválasztása.

2.7. Kognitív eltérések Tourette szindrómában

Bár a motoros és a vokális tic-ek jelenléte határozzák meg a Tourette szindróma diagnózisát, perceptuális és kognitív nehézségekkel is gyakran találkozhatunk, melyek legtöbbször sokkal nagyobb problémát okoznak, mint maguk a tic-ek. A neurobiológiai kutatások leginkább a PFL és a bazális ganglionok szerepét emelik ki az elsődleges motoros tünetek pathogenezisében, hiszen anatómiai és funkcionális képalkotó vizsgálatok ezeknek az agyi területeknek a volumenváltozásait és a dopamin rendszer diszfunkcióját írtak le TS-ban normál kontroll csoporthoz viszonyítva (Palumbo és mtsai., 1997; Singer és mtsai., 1998; Peterson és mtsai., 2001; Singer és mtsai., 2002; Peterson és mtsai., 2003). Ezek a rendszerek nemcsak a motoros, hanem a szindrómát kísérő neurokognitív tüneteket is befolyásolják. A klinikai képet árnyalja és a kutatásokat bonyolítja, hogy a Tourette szindróma mellett leggyakrabban előforduló ADHD önmagában is specifikus neuropszichológiai eltérésekkel jár együtt. Még nagyon kevés eredmény született arra vonatkozólag, hogy tulajdonképpen milyen specifikus kognitív nehézségekkel is találkozhatunk Tourette szindrómában. Az első pszichológiai kutatások óta számtalan kognitív funkció vizsgálatát megcélolták. A korai tanulmányok kis elemszámú csoportokkal dolgoztak és hagyományos rajzteszteket, valamint a Wechsler Intelligencia Teszt egyes

altesztjeit használták. Az újabb keletű vizsgálatok a végrehajtó funkciók egyes elemeit, mint pl. a fenntartott figyelem, az impulzus kontroll, tervezés, organizáció, kognitív flexibilitás, vizuomotoros integráció stb. tanulmányozták. A szakirodalom sajnos nem mutat egységes képet a szindrómával járó kognitív deficitek meghatározásában. Ennek több oka van: még a hipotéziseken alapuló (és nem retrospektív), nagyobb elemszámú vizsgálatok is sokszor metodológiai problémákat mutatnak, illetve sok vizsgálatban nagyon alacsony az elemszám, nincs egészséges kontroll csoport, vagy nem kontrollálják megfelelően a komorbid kórképeket. Hogy pontosan milyen kognitív funkciókat érintő átfedések vannak a TS, OCD és ADHD között, még tisztázásra vár: egyes elméletek szerint (Barkley, 1997) TS nélküli ADHD-ban nagyon kifejezett végrehajtó diszfunkcióval találkozhatunk, míg OCD-ben a vizuoperceptuális folyamatok zavaráról van leginkább szó (Boone és mtsai., 1991; Hollander és mtsai., 1993).

Az értekezésben tárgyát képező vizsgálat egyik fontos tényezője a végrehajtó funkciók és a Tourette szindróma kapcsolatának tanulmányozása, a végrehajtó diszfunkciók kérdésének tisztázása. Mivel a végrehajtó funkciókat egyértelműen ahhoz a frontális lebenyhez (és a bazális ganglionokhoz) kapcsolják, melynek anatómiai és funkcionális eltéréseit a TS esetében is feltételezhetjük, indokolt ezért ezekhez a területekhez kapcsolódó kognitív zavarokkal foglalkozni. A TS-ban fennálló végrehajtó funkciózavarok irodalma kevésbé egységes, és számos inkonzisztens eredménnyel találkozhatunk. Az alábbi táblázatok (3., 4. tábl.) összefoglalják az eddigi szakirodalomban publikált végrehajtó funkciókat is érintő vizsgálatokat gyermekeknél és serdülőknél.

Szerző	Publikáció éve	Vizsgált csoportok	Vizsgált neuropszichológiai domain	Eredmény
1. Crawford és mtsai.	2005	TS	Viselkedési gátlás	TS<NC
		NC	Munkamemória	ns.
			Érzelmi döntéshozatal	ns.
2. Channon és mtsai.	2003a	TS	Szociális problémamegoldás	TS<NC
		NC	Végrehajtó tesztek (absztrakció)	TS<NC
3. Schultz és mtsai.	1998	TS NC	Vizuomotoros integráció	TS<NC
4. Shucard és mtsai.	1997	TS NC	Figyelmi folyamatok	TS<NC
5. Bornstein és mtsai.	1991	TS	Szenzomotoros folyamatok	TS<normatív adatok
6. Bornstein	1990	TS	Végrehajtó funkciók	ns.

3. táblázat: Komorbiditás nélküli gyermek-és serdülőkori TS csoportok végrehajtó funkciókat érintő vizsgálatai az elmúlt évtizedekben

NC=normál kontroll

Szerző	Publikáció éve	Vizsgált csoportok	Vizsgált neuropszichológiai domain	Eredmény
1. Channon és mtsai.	2003b	TS	Stratégiaalkotás	TS<NC
		TS+ADHD	Implicit memória	ns.
		TS+OCD	Implicit tanulás	ns.
		NC		
2. Brand és mtsai.	2002	TS	Pszichoszociális funkcionálás	TS+ADHD<
		TS+ADHD		TS
			Verbális teljesítmény	TS+ADHD<
				TS
			Verbális fluencia	TS+ADHD<
			TS	
		Kognitív rugalmasság	ns.	
3. Mahone és mtsai.	2001	TS	Szervezés, stratégiaalkotás	ns.
		ADHD		NC=TS,
		NC		ADHD
4. Cirino és mtsai.	2000	TS+enyhe	stratégiaalkotás	ns.
		ADHD		
		TS+súlyos		
		ADHD		
5. Ozonoff és mtsai.	1998	TS	Viselkedési gátlás	NC=TS,
		ADHD		TS+ADHD<
		OCD		NC
		NC		
6. Ozonoff & Jensen.	1999	TS	Viselkedési gátlás	ADHD<NC
		ADHD	Stratégiaalkotás	ns.
		ADS	Tervezés	ns.
7. Harris és mtsai.	1995	TS	Perceptuális organizáció	TS> ADHD,
		TS+ADHD		TS+ADHD
		ADHD		

4. táblázat: Az elmúlt évtizedekben publikált tanulmányok, melyek az ADHD és TS kapcsolatát is vizsgálják gyermek-és serdülőkorban

NC= normál kontroll, ADS=autizmus spektrum zavar

Összefoglalva mondhatjuk, hogy nincs egyetértés a szakirodalmon belül arra vonatkozólag, hogy milyen specifikus funkciók érintettek TS-ban a végrehajtó funkciók terén. Az eredmények és a vizsgált folyamatok tanulmányonként változnak, pl. a legszélesebb körben használt teszt, a Wisconsin Kártyaválogatási Teszt -mely a stratégiaalkotást, tervezési készséget méri-, eredményei sem egységesek. Nehéz összehasonlítani is egymással ezeket az eredményeket, hiszen sokszor nem egységes a szemlélet a végrehajtó funkciók terén, hiszen más-más aspektusokat vizsgálnak és módszertanilag is különböznek egymástól. Az mindenesetre nyilvánvaló, hogy a komorbid ADHD nagyban befolyásolhatja ezeket az eredményeket, és számos korábbi vizsgálatban a társuló zavarokat nem kontrollálták. További probléma, hogy a vizsgált TS populációk nagy része gyógyszeres kezelésben részesült, mely szintén befolyásolhatja a kognitív teljesítményt.

2.8. ADHD és végrehajtó funkciók

Az ADHD végrehajtó funkciókra vonatkozó szakirodalma sokkal nagyobb és egységesebb, bár nem nélkülöz vitákat. Több évtizedes kutatások és vizsgálatok összegzésének eredményeképpen Castellanos és Tannock (2002) az ADHD hátterében négy neuropszichológiai endofenotípust emel ki (ld. lent), ezek közül a munkamemóriáról és a válaszgátlásról (inhibíció) már részletesen volt szó. Bár a diszinhibíciós teória a leginkább kutatott terület, Castellanos a munkamemória deficit mellett a késleltetés zavarát tartja a legjobban megalapozottnak. A leginkább kétséges az időbeli feldolgozás zavarának hipotézise, bár tény, hogy ezek előfordulnak az ADHD-ban.

- Inhibíció

Barkley és munkatársai szerint (1997) a válaszgátlás szerepe meghatározó ADHD-ban, hiszen ez az a funkció, ami a viselkedés szabályozásában és a végrehajtó funkciókban egyaránt károsodott ebben a szindrómában. Megjegyzendő, hogy az ADHD szimptomáin belül nem a hiperaktivitás/impulzivitás tünetei, hanem a figyelmetlenség a meglassult válaszgátlás legerősebb prediktora. Ez felveti azt a hipotézist, hogy a válaszgátlás az ADHD figyelemzavaros típusának az

endofenotípusa lenne. A válaszgátlás fejlődésének vizsgálata körében eddig egyetlen tanulmány (Tamm és mtsai., 2002) született, mely fMRI technikát alkalmazott egészséges emberek részvételével. Egy úgynevezett Go-No Go feladat közben (ahol egy megtanult, prepotens választ kellett motorosan gátolni) 19, 8-20 éves személyt vizsgáltak. A pontosság és a hibaszázalék nem változott az életkorral, de a válaszgátlás képessége szignifikánsan gyorsabbá válik idősebb korban.

- Munkamemória deficit

A munkamemória figyelemben, döntéshozatalban és a viselkedés megszervezésében betöltött szerepe közismert. Ember- és állatkísérletek bizonyítják, hogy a munkamemória a prefrontális kéreghez köthető (Jennings, van der Veen & Meltzer, 2006; Wager & Smith, 2003, Goldman-Rakic, 1987; Fuster, 1995), és a dopamin, valamint a noradrenalin modulálja (Ellis & Nathan, 2001). A munkamemória deficit központi probléma ADHD-ban, ami nem is meglepő, hiszen egyre több bizonyíték gyűlik össze amellett, hogy a szindrómában katecholamin diszregulációról és prefrontális diszfunkcióról van szó. De sajnos a kontrollált vizsgálatok száma nagyon kevés, ami arra a következtetésre juttatott néhány kutatót, hogy a munkamemória érintetlen ADHD-ban (Pennington & Ozonoff, 1996). Ez a megállapítás talán túl elhamarkodott, hiszen a legtöbb eredmény az auditorikus-verbális munkamemóriát vizsgálja, míg a téri-vizuális munkamemória még akkor is elmaradást mutat, ha kontrollálják a komorbid (diszlexia, nyelvi zavarok), szintén munkamemória deficitet mutató állapotokat (Barnett és mtsai., 2001; Kempton és mtsai., 1999; Nigg és mtsai., 2002).

- A késleltetés zavarai (delay aversion)

Tulajdonképpen a diszinhíbiós elméletre reakcióként született újabb kognitív teória (Solanto és mtsai., 2001, Sonuga-Barke, 2002). Eszerint a jutalmazási rendszer specifikus zavara az, amely felelős a késleltetési képtelenségért; példa erre az, amikor a gyermek nem tud várni a sorára, vagy éppenséggel a hamarabb bekövetkező jutalmat választja még akkor is, ha kis idő elteltével jutalma megkétszereződne. Egy vizsgálat (Antrop és mtsai., 2000) szerint, a késleltetés alatt a hiperaktív (babrazó, izgó-mozgó, nyugtalan) tünetek szignifikánsan megnőnek, ami alapján feltételezhetjük, hogy ezek kompenzáló tünetként lépnek fel akkor, ha az ADHD-s gyermeknek a jutalomra várnia kell.

- Deficit az időbeli feldolgozás terén

Az időbeli folyamatok reprodukálásának és becslésének zavaráról van szó, ami állandó és változó figyelmetlenséggel, inkonzisztens (akár túl gyors vagy éppen túl lassú) teljesítménnyel jár. Mind a viszonylag hosszú (2-60 s) (Barkley és mtsai., 1997), és mind a rövid (400 ms) (Smith és mtsai., 2002) időtartam becslésének zavara megtalálható ADHD-ban. A viszonylag hosszú idő becslésében a kérgi területek és a munkamemória (Meck, 1997), míg az 1 s alatti idő becslésében a szubkortikális körök (bazális ganglionok és a cerebellum) játszanak szerepet (Ivry, 1996). Ehhez kapcsolódóan megfigyelték, hogy a munkamemória teljesítménye és a tanár által kitöltött viselkedési skálákon jelentkező hiperaktivitási tünetek szignifikánsan jelzik az idő becslésével kapcsolatos teljesítményt.

A következő fejezetben szeretném összefoglalni a fenti szindrómák és tüneteik kialakulásában feltételezeten szerepet játszó neurotranszmitterek genetikai szabályozásáról szóló ismereteket, valamint bemutatni az általunk kiemelt és vizsgált kandidáns gének és polimorfizmusaik kapcsolatát ezekkel a gyermekkori neuropszichiátriai kórképekkel.

3. A Tourette szindróma és a komorbid ADHD genetikai háttere

3.1. Gyermekpszichiátriai zavarok öröklődése

A humán genom igen nagyfokú variabilitása tette lehetővé az állandóan változó környezeti feltételekhez való alkalmazkodást az evolúció során. Ez a változatosság a genetikai állomány folyamatos módosulásával, mutációkkal jött létre, és jön létre ma is. Ha egy mutáció hátrányos tulajdonságokat okoz, akkor kiszelektálódik, azonban ha nem nyilvánul meg negatív hatásokban (semleges, esetleg előnyös tulajdonságot hoz létre), akkor idővel felszaporodhat a populációban. Mára a különböző genom-programok befejeztével nyilvánvalóvá vált, hogy ezen hatalmas mennyiségű – 1000 bázispáronként előforduló – „mutáció” nagy része önmagában nem okoz betegséget, hanem összetett mechanizmussal befolyásolja a fenotípust. Mindezek ismeretében nem helyénvaló minden allélvariációt mutációnak nevezni. Polimorfizmusnak hívjuk azokat az allélváltozatokat, amelyek gyakorisága nem túl alacsony, legalább 1–2% az adott populációban. A polimorfizmusok szerkezetileg két nagy csoportba oszthatók: a báziscserék és a hosszúság-polimorfizmusok csoportjára. A pontmutációt egy pontos nukleotid variációnak (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) szokás nevezni. Jelenlegi tudásunk szerint az egyedek közötti DNS-szekvenciabeli különbség nagy részét az SNP-k adják. A polimorfizmusok másik nagy csoportját a hosszúság-polimorfizmusok alkotják (VNTR, variable number of tandem repeats). Ezek a génvariánsok önmagukban, vagy más faktorokkal együttműködve alakíthatnak ki betegségeket. Mai tudásunk szerint a humán genom információtartalmának kevesebb, mint 5%-a fejeződik ki humán fehérjékben. A fennmaradó 95% egy része szintén informatív, de nem fehérjét kódoló szekvencia, ilyenek az RNS-ek génjei, a génexpressziót szabályozó enhancer és silencer régiók, valamint a promoterek. Azonban még így is a genom mintegy 45%-át nagyrészt ismeretlen funkciójú ismétlődő szekvenciák alkotják.

A gyermekkori neuropszichiátriai kórképek genetikai háttere sokkal bonyolultabb és komplexebb, mint a monogénes öröklődésű betegségeké. A TS-t sokáig autoszomális domináns öröklődésűnek tartották, hiszen a familiáris hatás nyilvánvaló, bár a generációkon átható transzmisszió néha gyengébb. Az utóbbi időkben azonban a komplex, poligénes öröklődésmentet valószínűsítik, vagyis több génváltozat egyszerre játszik szerepet a tünetek kialakulásában. Ezek a génváltozatok nem

feltétlenül okozzák a betegséget, hanem egyfajta vulnerabilitással bírnak a szindrómák kialakulásában, melyhez bizonyos környezeti faktorok jelenléte is szükséges. Nemcsak arról van szó, hogy több gén együttes hatása során beszélhetünk a kialakult kórképről, hanem ezek a gének az egyes kórképekben átfedhetik egymást, és ez a genetikai heterogenitás okolható a rendkívül magas komorbiditásért, mely ezeknél a szindrómáknál fennáll.

A Tourette szindróma előfordulása halmozódást mutat a családokon belül (Nee és mtsai., 1980; Pauls és mtsai., 1981; Santangelo és mtsai., 1996), mely a szindróma genetikai illetve közös környezeti rizikófaktorait mutatja. A TS rizikója az első fokú rokonok körében kb. 15%, más tic zavar előfordulásának rizikója ennél magasabb, kb. 20% (Pauls és mtsai., 1991; Walkup és mtsai., 1996). A TS gyakori komorbiditása ADHD-val, illetve OCD-vel feltételezi az esetleges közös etiológiai hátteret. Pauls és mtsai. (1991) az elsőfokú rokonok körében nemcsak TS-t és tic zavarokat, hanem szignifikánsan több OCD-s és ADHD-s tünetet találtak. Ikervizsgálatok alapján, a monoizigóta ikrek körében a TS konkordanciája 50-70% között van, kétpetéjű ikrek körében pedig csak 9% (Price, 1985). Ez bizonyítja a szindróma magas örökölhetőségét, bár emellett mindenképpen figyelembe kell vennünk a környezeti faktorok hatását, hiszen az egypetéjű ikrek körében sem 100% a TS örökölhetősége.

Az első genetikai vizsgálatok az autoszomális öröklődés modelljében mozogtak (Eapen és mtsai., 1993; Pauls és mtsai., 1990), de a későbbi tanulmányok egy sokkal komplexebb képet nyújtanak az öröklődés menetéről, miszerint a TS transzmissziója additív és multifaktoriális háttérrel bír (Kurlan és mtsai., 1994; Hasstedt és mtsai., 1995; Patel, 1996; Cavallini és mtsai., 1999; Seuchter és mtsai., 2000).

A genetikai vizsgálatok legtöbbször inkonkluzívak a vizsgált gének tekintetében. Ennek okai között a mintaválasztási faktorok játszanak főszerepet: nem mindegy, hogy egy neurológiai vagy egy pszichiátriai klinikáról gyűjtik a mintákat, hiszen a neurológiai klinikákon a komorbid kórképek felderítése nem mindig történik meg olyan alaposan, mint egy pszichiátriai klinikán. A másik probléma a probandok életkora, hiszen a TS tünetei az életkorral csökkennek, és a részletes anamnézis illetve tünete súlyosság kevésbé pontosan mérhető fel retrospektív módon, amikor a tünetek már esetleg teljesen el is tűntek. A legmegbízhatóbb adatokat mindenképpen gyermekkorban és serdülőkorban kaphatjuk, ahol a klinikus maga is megítélheti a tünetek típusát és súlyosságát.

Alsobrook és Pauls (2002) négy faktort azonosított, melyek a TS fenotípus varianciájának 61%-át megmagyarázzák: az első faktorban az agresszív tünetek (önsértő viselkedés, koprofília, stb.), a másodikban az egyszerű motoros és vokális tic-ek, a harmadikban a kényszeres tünetek és viselkedés (pl. érintgetés, repetitív beszéd, stb.), a negyedikben pedig a komplex motoros és vokális tic-ek szerepeltek. A szerzők ezeket asszociáltatták a nemmel, a családban is előforduló tünetekkel, valamint az OCD-vel és ADHD-val azzal a hipotézissel, hogy genetikailag befolyásolt faktorokat találnak a további géntérképezéshez. Ennek megfelelően a kettes faktor a férfi nemmel, a kényszeres viselkedés pedig a családban is előforduló OCD-vel és ADHD-val korrelált.

Mindezen kutatási eredmények bizonyítják a fenti szindrómák szoros genetikai kapcsolatát, annak ellenére, hogy a pontos öröklődési menet még ismeretlen.

3.2. Kromoszomális és kandidáns gén vizsgálatok

Két klasszikus megközelítés létezik a tünetekért felelős gének azonosításában. Az egyik a kromoszómák tanulmányozása, a másik a hipotéziseken alapuló kandidáns gének vizsgálata.

A Tourette szindrómás gyermekeknél kromoszóma-átrendeződés körében elsőként a 18-as kromoszóma hosszú karján (18q22.2-es régióban) lévő deléciót azonosítottak (Donnai, 1987), de a transzlokáció a további vizsgálatok (Boghossian-Sell és mtsai., 1996) alapján nem egyértelműen kapcsolódik a TS-hez, és azóta sem sikerült egy egyértelmű kandidáns locus találni.

Az asszociáció-vizsgálat során azt elemzik, hogy a vizsgált populációban a kiválasztott kandidáns gén bizonyos változatai összefüggésbe hozhatók-e az adott fenotípusos sajátossággal. A kandidáns gének általában a neurotranszmitterek képződésében, lebontásában, illetve a receptorhatásban résztvevő fehérjék génjei közül kerülnek ki. A farmakoterápia bizonyítékain alapulva (ld. Irodalmi áttekintés, 1.3.1. fejezet), a TS-ban és ADHD-ban leginkább vizsgált kandidáns gének a dopamin rendszer génjei. A dopamin D2 receptor antagonisták segítenek a tic-ek szuppressziójában, míg előfordul, hogy a dopamin agonista stimulánsok átmenetileg súlyosbíthatják a tic-eket (McCracken, 2000). A humán genom polimorfizmusainak feltérképezése azonban jóval nagyobb ütemben zajlik, mint azok funkcionális vizsgálata, így a polimorfizmusok nagy részéről még nem tudjuk pontosan, hogy hatással vannak-e egy adott fehérje expressziójára vagy működésére. A funkcionális

polimorfizmusokat alapvetően két fő típusra bonthatjuk: a gén exonjaiban található változatok a géntermék szerkezetét, a nem-kódoló szakaszok polimorfizmusai, pedig a gén kifejeződésének mértékét határozhatják meg. Receptorok esetében a kódoló régió polimorfizmusai érinthetik a ligandkötés erősségét és/vagy a jeltovábbítás mértékét.

A TS-ban tesztelt kandidáns gének (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, dopamin transzporter, szerotonin transzporter, glicin receptor, adrenerg receptorok, methyl-CpG binding protein2, SLITRK1 és a humán leukocita antigén) egyikét sem sikerült még ismételt asszociáltatni a szindróma tüneteivel (Pauls, 2001; Speed és mtsai., 2007).

3.3. A DRD4 gén

A DRD4 gén feltehetően a kromoszomális lokalizációjából (11p15.5) adódóan rendkívül polimorf. TS-ban és ADHD-ban is a dopamin D4-es receptor kódoló régiójának legszélesebb körben vizsgált polimorfizmusa a III. exonban található 48 bázispárnnyi, 2–10-szer ismétlődő hosszúság-polimorfizmus (48 bp VNTR), mely fontos szerepet játszik a frontostriatális rendszer működésében. A natív dél-amerikai népcsoportok kivételével minden vizsgált populációban a 4-es ismétlődés adódott a leggyakoribbnak, bár az allél-frekvenciája igen széles skálán mozog a különböző populációkon belül (16%–96%). Ezt követi a 7-es (20,6%) és a 2-es (8,2%) allél, a többi változat meglehetősen ritka (Chang és mtsai., 1996). Az evolúciósan legfiatalabbnak tartott 7-es allél széleskörű elterjedését pozitív szelekciós mechanizmussal magyarázzák (Ding és mtsai., 2002). A 48 bp-os VNTR funkcionális szerepe valószínű, de kellőképpen még nem bizonyított. Feltételezhető, hogy a különböző számú ismétlődést tartalmazó D4-es receptor a hosszával és térszerkezetével befolyásolja a hozzáférési felületet a jelátviteli mechanizmusokban szerepet játszó fehérjék számára (Asghari és mtsai., 1995), bár ennek ellentmondó adatok is ismertek a szakirodalomban (Van Tol, 1998). A TS és a DRD4 gén ezen hosszúság-polimorfizmusának első asszociációs vizsgálata (Grice és mtsai., 1996) a 7-es allél preferenciális átadását mutatta, de a rákövetkező családvizsgálat nem tudta megismételni ezt az eredményt (Hebebrand és mtsai., 1997). Két másik eset-kontroll vizsgálat is ellentmondásos eredményekhez vezetett (Cruz és mtsai., 1997; Comings és mtsai., 1999). Diaz-Anzaldúa és mtsai. (2004) viszont a 7-es allél magas transzmisszióját mutatták ki egy francia-kanadai TS populációban. ADHD-ban a

DRD4- 48 bp VNTR-t nagyon sokan vizsgálták, és egy metaanalízis (Faraone és mtsai. 2001) szerint statisztikailag kimutatható pozitív asszociáció az ADHD-val, bár a kutatások nagyon heterogén eredményeket mutattak. Feltételezésük, hogy az egymásnak ellentmondó eredmények talán más dopamin polimorfizmusok hatásai miatt születtek.

A nem kódoló régió egyetlen hosszúság-polimorfizmusa a start kodontól 1,2 kb távolságra, upstream irányban elhelyezkedő 120 bp-os duplikáció (120 bp dup), melynek ez idáig két – egy egyszeres és egy kétszeres ismétlődésű – variánsát írták le. Emellett még említésre méltó a DRD4 gén 5' régiójában található jó néhány SNP, mint pl. a -616C/G és a -521C/T, melyeket az ADHD genetikai asszociáció vizsgálataiban is széles körben tanulmányoztak (Mill és mtsai., 2003; Lowe és mtsai., 2004; Kereszturi és mtsai., 2007).

3.4. A dopamin transzporter (DAT)

A DAT a dopamin transzmisszióban játszott szerepe miatt kulcsfontossággal bír: a szinaptikus résből veszi vissza a dopamint, ezzel befolyásolva a poszt-szinaptikus receptor mediált jelátvitelt. A leginkább vizsgált polimorfizmus a 3' régióban található 40 bp ismétlődés, mellyel kapcsolatban pozitív összefüggést találtak a 10-es ismétlődésű allél és az ADHD tünetei között (Faraone és mtsai., 2005). A 10/10 genotípus szintén gyakoribb TS-ban (Comings és mtsai., 1996) valamint egy családvizsgálatban is azt találták, hogy a 10-es allél átadása szignifikánsan gyakoribb ebben a szindrómában (Diaz-Anzaldúa és mtsai., 2004).

3.5. COMT (Katechol-O-metil-transzferáz)

A COMT enzim a kibocsátott dopamint homovanilinsavvá metilálja. Különös jelentősége van a prefrontális kéregben, ahol az extracelluláris dopamin szint csökkentésének más mechanizmusai (pl. dopamin transzporter általi visszavétel) kevésbé jellemzőek (Wayment és mtsai., 2001). Embernél a 22q11 kromoszomális elhelyezkedésű COMT gén polimorfizmusai közül talán a legtöbbet vizsgálták a 158 pozícióban lévő egy pontos nukleotid polimorfizmust, amely egy guanin (G) > adenin (A) cserét jelent. Ennek következménye a valinnak (Val) metioninnal (Met) való helyettesítése az aminosavszekvenciában, ami megváltoztatja az enzim hőérzékenységét (Lachman és mtsai., 1996). Testhőmérsékleten a metionint tartalmazó enzim aktivitása (A allél) negyedrésze a valint tartalmazó enzim (G allél)

aktivitásának. A polimorfizmus más emberszabásúakban nem található meg, és feltételezik, hogy a prefrontális kéreg evolúciójában ez a mutáció fontos szerepet játszott (Palmatier és mtsai., 1999). ADHD-ban és TS-ban a COMT szerepe még tisztázatlan.

3.6. Metilfenidát és farmakogenetika

Farmakokinetikai és farmakodinamikai különbségek természetesen léteznek a metilfenidátra való reakciót tekintve, hiszen nem minden ADHD-val diagnosztizált páciens reagál pozitívan a gyógyszeres kezelésre. Ennek hátterében feltételezhetően biológiai és genetikai hatások vannak, bár ezek még nem teljesen tisztázottak (Masellis és mtsai., 2002). A legtöbb farmakogenetikai kutatás a dopamin transzporter gént célozza meg, hiszen ez a metilfenidát fő támadáspontja. A leginkább vizsgált polimorfizmus a DAT gén 40 bp hosszúság-polimorfizmusa. Ezzel kapcsolatban a homozigóta 10/10-es ismétlődésű genotípust többen összefüggésbe hozták a metilfenidátra való rossz reakcióval (Winsberg & Comings, 1999; Roman és mtsai., 2002; Cheon és mtsai., 2005), bár ezzel kapcsolatban is számos negatív eredmény született (Meulen és mtsai., 2005; Langley és mtsai., 2005; Mick és mtsai., 2006; Zeni és mtsai., 2007). A másik gyakran vizsgált dopamin polimorfizmus a DRD4 48 bp VNTR, mellyel kapcsolatban szintén heterogén eredményeket láthatunk. Hamarman és mtsai. (2004) azt találták, hogy a 7-es ismétlődésű allélhoz a jobb terápiás reakció érdekében magasabb metilfenidát dózis kapcsolódik, de ezzel ellentétes eredmény is született már (Meulen és mtsai., 2005). Egy koreai ADHD-s populációt vizsgáló tanulmány (Cheon és mtsai., 2007) beszámol arról, hogy a 4-es (egyik leggyakoribb) ismétlődés az MPH-ra való jó reakcióval függ össze, de másik két tanulmány ezt cáfolja (Winsberg & Comings, 1999; Zeni és mtsai., 2007). Bár a dopamin transzporter kulcsfontosságú szerepet játszik a dopamin neurotransmissziójában, a PFL dopamin szintjének a beállításáért leginkább a COMT felel, melynek a 158-Met allélja közel háromszoros enzimaktivitás-csökkenéssel jár (Tunbridge, Harrison & Weinberger 2006).

II. Célkitűzések

1. A TS és ADHD genetikai rizikó faktoraira vonatkozó hipotézis

A frontostriális rendszer (PFL és BG) és a farmakológiai hatásmechanizmusban betöltött szerepük miatt három, dopamin rendszerhez kapcsolódó kandidáns gén polimorfizmust (DRD4 – 48 bp VNTR, DAT – 40 bp VNTR, COMT Val158Met) választottunk ki. A genetikai asszociáció elemzésekben mind kategorikus változókat (DSM-IV diagnózis), mind folyamatos változókat (súlyossági skálaértékek) terveztük vizsgálni:

1.1. A három kandidáns polimorfizmus vizsgálata Tourette szindrómában valamint komorbid ADHD-ban.

Hipotézisünk szerint a diagnosztikus kategóriákban a kontrollhoz képest eltérő allélgyakoriságot találunk a kérdéses polimorfizmus (-ok) terén

1.2. Genetikai asszociáció elemzés végzése a három dopaminerg polimorfizmus és a tünetsúlyosság skálaértékek között.

Hipotézisünk az, hogy összefüggést találunk valamelyik dopaminerg polimorfizmus valamint a tic súlyosság, illetve az ADHD tüneteinek súlyossága között.

1.3. Genetikai asszociáció elemzés a metilfenidátra való reakció tekintetében ADHD-ban

Hipotézisünk, hogy az általunk vizsgált dopamin polimorfizmusok összefüggenek a metilfenidát hatásosságával ADHD-ban

2. A TS és vele komorbid ADHD neuropszichológiai sajátosságaira vonatkozó hipotézis

A kérdéses neurodevelopmentális kórképekben feltételezett frontostriális diszfunkció következtében végrehajtó funkciózavarokat írt le a szakirodalom, melyek pontos természete nem tisztázott TS-ban.

Jelen tudásunk szerint az általunk vizsgált munkamemória-tervezés és kognitív flexibilitás, mint kognitív domain-ek egyértelműen a PFL dorzolaterális részéhez, míg a diszinhíbiós zavarok a PFL mediális részéhez kapcsolhatók.

2.1. Jelen dolgozat egyik fő célja, hogy megvizsgálja a fenti három kritikus végrehajtó funkció és a TS, valamint a vele komorbid ADHD kapcsolatát.

Hipotézisünk, hogy a viselkedéses tünetek mellett kognitív szinten is megjelenik a tesztekkel kimutatható végrehajtó diszfunkció, és ez esetleg hozzájárulhat a TS és ADHD endofenotípusainak feltárásához.

2.2. További kérdésünk, hogy milyen hatással van a komorbid ADHD a TS-ra a végrehajtó funkciók terén: milyen hasonló és elkülönülő neuropszichológiai tünetekkel találkozhatunk tiszta TS-ban, tiszta ADHD-ban és a két szindróma együttes előfordulásában.

Reményeink szerint a végrehajtó funkciók segítségével sikerül pontosabban azonosítani a szindróma háttérében részt vevő agyi hálózatokat.

Hipotézisünk, hogy a fenti kritikus végrehajtó funkciók mentén találunk olyan faktort, mely alapján elkülöníthetjük ezt a két genetikailag és klinikailag is szoros kapcsolatban levő szindrómát.

III. Módszerek

1. Résztevők

Az általunk vizsgált betegpopulációt a Vadaskert Gyermekpszichiátriai Kórház és Szakambulancián TS-sel és ADHD-val diagnosztizált gyermekek alkották. A klinikai diagnózis felállítása két független szakember segítségével történt (inter-rater reliabilitás 0,95) a DSM-IV alapján az átlagosan egy hetes kórházi tartózkodást és megfigyelést követően. A diagnózis kiegészítésére a Conners Rating Scale (Conners és mtsai., 1998) és a Child Behaviour Checklist (Achenbach, 1991) tesztekkel használtuk. A komorbid kórképek feltérképezése a MINI-KID (Mini-International Neuropsychiatric Interview (Balázs és mtsai., 2004) félig strukturált interjú segítségével történt. A tanulási zavart (diszlexia, diszgráfia, diszkalkúlia) a gyógypedagógiai vizsgálatok, vélemények és a Meixner olvasási teszt (Meixner, 1999) segítségével állapítottuk meg. Az alacsony IQ pontszámmal ($IQ < 80$), valamint egyéb neurológiai vagy pszichiátriai betegséggel rendelkező gyermekeket kizártuk a vizsgálatból.

A résztvevők száma az egyes hipotéziseket tesztelő vizsgálatokban eltérő (ennek részleteit ld. lentebb). Ennek módszertani oka az, hogy nem mindenki végeztük el a neuropszichológiai tesztelést, akitől DNS mintát vettünk. A mintavétel 2002 és 2006 között történt. DNS-mintát a gyermekektől és a szüleiktől egyaránt gyűjtöttünk, a vizsgálat menetének ismeretéről a szülők és gyerekek írásos beleegyezést adtak. A vizsgálatokhoz az ETT-TUKEB, illetve az OPNI Etikai Bizottsága adott etikai engedélyt.

A TS és ADHD genetikai rizikó faktorai

A genetikai rizikófaktorok vizsgálatában 103 TS-val (átlagéletkor: $13 \pm 4,5$ év; 87,4% fiú és 12,6% lány), és 173 ADHD-val (átlagéletkor: $9,14 \pm 2,6$ év; 87,3% fiú és 12,7% lány) diagnosztizált gyermek vett részt. A TS csoporton belül az alábbi komorbiditásokkal talákoztunk: ADHD: 38,8%; OCD 29,1%; szorongásos- vagy hangulatzavar: 23,3%; tanulási zavar: 15,5%; magatartás- vagy oppozíciós zavar: 10,7%. Az ADHD-s csoportban a komorbiditások a következőképpen alakultak: magatartás vagy oppozíciós zavar: 28,9%; tanulási zavar: 30,6%; szorongásos- vagy

hangulatzavar 13,3%; tic zavar: 12,1%. Ezeknek a gyermekeknek a DNS minatvétele a Vadaskert Kórházban történt. A nemben illesztett kontroll csoportot egy 604 fős egészséges populációból választottuk: 284 egészséges személy genetikai adatait használtuk fel a statisztikai elemzéshez (Szántai és mtsai., 2005). Mind a klinikai, mind az egészséges csoport etnikailag homogén, kaukázusi eredetű, egymással nem rokon mintákból állt. Az egészséges kontroll csoport illesztését és a genetikai elemzését Dr. Sasvári Mária munkacsoportja végezte el a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézetében.

A TS és vele komorbid ADHD neuropszichológiai sajátosságai

A neuropszichológiai sajátosságokra vonatkozó vizsgálatban összesen 164 (8 és 16 év közötti) gyermek vett részt. A gyermekeket négy csoportba soroltuk: az elemzésben 24 TS-sel diagnosztizált (átlagéletkor: $12,5 \pm 1,59$ év; fiúk aránya: 92%), 61 ADHD-val diagnosztizált (átlagéletkor: $11,26 \pm 1,29$ év; fiúk aránya 93%), 29 mindkét szindrómával (TS és ADHD) diagnosztizált (átlagéletkor: $11,28 \pm 1,57$ év; fiúk aránya 86%) és 50 egészséges normál kontroll (K, kontroll, átlagéletkor: $11,8 \pm 1,42$ év ; fiúk aránya: 86%) alany vett részt. A klinikai csoport a fentebb (1.1) említett genetikai rizikófaktorokat vizsgáló nagyobb csoportból és a kórház betegei közül választottuk a komorbiditások alapján, hiszen arra is kíváncsiak voltunk, hogy van-e komorbid ADHD-nak hatása a neuropszichológiai funkciókra nézve. A TS csoportból senkinek nem volt komorbid ADHD, illetve OCD, OCS diagnózis. Az ADHD csoportban 7 gyermeknek volt átmeneti tic zavara élete során, de jelenleg senki nem mutatott tic tüneteket. Az ADHD-s gyermekek 17%-a figyelemzavaros, 19%-a hiperaktív/impulzív és 64%-a kombinált szubtípusba tartozott. A csak TS csoportban 4 gyermeknek (16,7%), az ADHD-s csoportban 27 gyermeknek (44,3%), a TS-ADHD csoportban 12 gyermeknek (41,4%) volt tanulási zavara. Az egészséges kontroll csoportban senkinek nem volt tanulási zavara. A neuropszichológiai vizsgálatban résztvevő gyermekek gyógyszeres kezelésben még nem részesültek, azok, akik esetleg metilfenidát (Ritalin) medikációt kaptak, 24 órával a tesztelés előtt abbahagyták a szedését, hogy az teljesen ki tudjon ürülni.

Az egészséges kontroll személyeket nemben, életkorban és szocioökonómiai státusz alapján illesztettük a klinikai mintához. Szűrésükre egy általunk összeállított kérdőívet használtunk, melyet a szülők és a tanárok töltöttek ki. A 67 fiatalból 17 gyermeket ejtettünk ki jelenlevő illetve a múltban előforduló ADHD illetve tic

tünetek miatt. Minden gyermek és szülő írásban nyilatkozott a vizsgálatban való részvételi szándékáról.

2. Genetikai mintavétel

A DNS-t nem-invazív módon vett szájnyalkahártya sejtekből izolálta Dr. Sasvári Mária munkacsoportja (SE Orvosi Vegytani Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézete). Vattapálcával 15–20 másodperces dörzsöléssel az íny és a bucca területéről szájnyalkahártya-sejteket gyűjtöttünk (egy személytől két mintát vettünk). Ez elegendő mennyiségű DNS-t biztosít a genotipizáláshoz (Boor és mtsai., 2002). A DRD4 és a DAT gén esetében a kiválasztott DNS szakaszok amplifikációja polimeráz láncreakcióval (PCR), majd a PCR termékek elválasztása és azonosítása gélelektroforézissel történt. A COMT 158Val/Met polimorfizmus azonosítása a szakirodalomban ismert eljárásokhoz hasonlóan történt a munkacsoport által kifejlesztett allélspecifikus amplifikációs módszerrel (Tárnok és mtsai., 2007).

2.1. Genotípusok csoportosítása

A DRD4 48 bp VNTR hatásának vizsgálatokor az irodalomban leggyakrabban előforduló csoportosítást alkalmazva a 7-szeres ismétlődésű változatot hordozó (7+) és nem hordozó (7-) csoportokat hasonlítottuk össze.

A COMT 158Val/Met polimorfizmusa esetén a Val/Val, Val/Met és Met/Met genotípus csoportosítást használtuk.

A DAT 3' VNTR polimorfizmus esetén a 9/9, 9/10 és 10/10 genotípus csoportosítást használtuk, a ritka genotípusú egyéneket (pl. 6/10) kihagytuk az elemzésből.

3. Mérés módszerek

3.1. Neuropszichológiai mutatók

A gyermek- és serdülőkorban használatos tesztek közül a már említett faktoranalitikus vizsgálatok három jól elkülönülő kognitív domain-t határoztak meg (Hughes, 2002; Welsh, Pennington & Groisser, 1991), melyek az alábbiak:

- Kognitív flexibilitás

- Inhibíció
- Munkamemória

A végrehajtó funkciók mérésére szolgáló mutatókat ennek megfelelően három jól ismert teszt segítségével választottuk ki. A tesztek megbízhatóan mérik a PFL egyes sérüléseinek következtében kialakult végrehajtó diszfunkciót (Tárnok és mtsai., 2006).

3.1.1. Kognitív flexibilitás

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

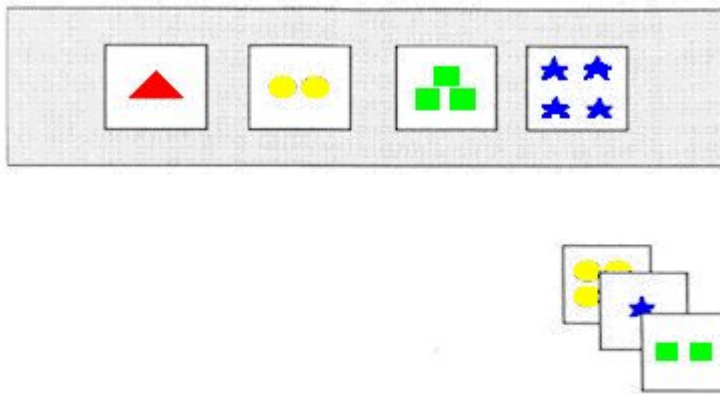
A frontális funkciók mérésére használt legáltalánosabb neuropszichológiai vizsgálóeszköz. (Gonzalez-Hernandez és mtsai., 2002). Különböző képalkotási eljárásokkal bizonyították, hogy egészséges vizsgálati személyek esetében a teszt felvétele közben megnövekszik a véráramlás a prefrontális kéregben. (Rezai és mtsai., 1993; Lombardi és mtsai., 1999).

A teszt képet ad a kognitív flexibilitásról, a konceptualizációról, a hipotézisalkotás minőségéről, a váltásról, illetve a gondolkodásban megjelenő perszeverációról.

Vizsgálatunk során a teszt eredeti változatát használtuk (Heaton, 1993), mely 128 kártyából áll. Az eljárás során négy stimuluskártyát és két pakli (2x 64) válaszkártyát helyezünk a vizsgálati személy elé. A stimuluskártyák mindegyike eltér egymástól színben, számban és formában (2. ábra). A vizsgálati személyeknek válaszkártyákat a stimuluskártyákhoz kell illeszteniük úgy, hogy a kísérletvezető a válaszadás után visszajelez arról, hogy a válasz jó volt-e vagy sem. A vizsgálati személy nem tudja, hogy milyen osztályozási elvek alapján kell válaszolnia, és hogy ezek az elvek hogyan változnak. Az osztályozási elveket (szín, forma, szám, szín, forma, szám) akkor változtatja meg a kísérletvezető, ha az alany 10 kártyát egymás után a megfelelő stimuluskártya alá helyezett el, vagyis megtanult egy kategóriát. A vizsgálat akkor fejeződik be, ha a vizsgálati személy mind a hat kategóriát megtanulta, illetve ha a 128 válaszkártya elfogy. A teszt 16 mutatójából a koncepciónak megfelelően az alábbiakat választottuk ki:

- Felhasznált próbák száma (128-ból)- életkorral korrigált nem T érték: a nagyobb szám a rosszabb teljesítményt jelzi
- Perszeveratív hibák- életkorral korrigált T érték: a nagyobb szám a jobb teljesítményt jelzi

- Befejezett kategóriák- életkorral korrigált T érték: a nagyobb szám a jobb teljesítményt jelzi
- Első kategóriához szükséges próbák- életkorral korrigált T érték: a nagyobb szám a jobb teljesítményt jelzi
- Szabálykiesés- életkorral korrigált T érték: a nagyobb szám a jobb teljesítményt jelzi



2. ábra. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

3.1.2. Inhibíció

Stroop teszt

A szelektív és fókuszált figyelem minőségét és az irreleváns ingerek gátlásának (inhibíciójának) képességét mérő teszt. A vizsgálat során a vizsgálati személynek egy jól megtanult domináns választ (olvasás) kell legátolnia, miközben egy új ingerre (szín) kell figyelnie.

A vizsgálatban a Stroop teszt Golden-féle verzióját használtuk (Golden, 1978), amelyikben háromfajta szín szerepel (kék, piros, zöld). A teszt három, egyenként 100 ítemes oldalból áll (3. ábra). Az első oldalon fel kell olvasni a feketével nyomtatott szavakat, melyek a fenti három szín random variációi. A második oldalon színeket kell megnevezni (az első oldalhoz hasonló módon nyomtatott, különböző színű XXX-ek találhatóak a lapon). A harmadik esetben szintén színeket kell megnevezni, de ott egy inkongruens helyzet előtt áll a vizsgálati alany, mivel más színű tintával van nyomtatva a szó, mint amilyen színt megnevez (pl. a zöld szó piros színű tintával van nyomtatva, és ebben az esetben a helyes válasz a piros lesz.) Az egyes oldalakat meghatározott ideig (45mp) olvashatják. Amennyiben hibát követ el a vizsgálati

személy, a kísérletvezető kijavítja őt, ami által csökken a rendelkezésére álló idő és ezzel a teljesítménye is. A teljesítmény értékelésekor a vizsgálat négy mutatóját vesszük figyelembe: az egyes oldalak helyes válaszainak számát, illetve egy interferencia mutatót, amit az életkorhoz korigált formulából számíthatunk ki. Elemzésünkben az utóbbi mutatót vettük figyelembe, hiszen ez az, ami közvetlenül mutatja a gátlás képességét.

1	PIROS	ZÖLD	KÉK	ZÖLD	PIROS	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	PIROS	ZÖLD	KÉK	ZÖLD	PIROS
2	KÉK	KÉK	ZÖLD	PIROS	ZÖLD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	KÉK	ZÖLD	PIROS	ZÖLD
3	PIROS	ZÖLD	PIROS	KÉK	PIROS	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	PIROS	ZÖLD	PIROS	KÉK	PIROS
4	ZÖLD	PIROS	ZÖLD	PIROS	KÉK	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ZÖLD	PIROS	ZÖLD	PIROS	KÉK
5	KÉK	KÉK	KÉK	ZÖLD	ZÖLD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	KÉK	KÉK	ZÖLD	ZÖLD
6	PIROS	ZÖLD	PIROS	KÉK	KÉK	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	PIROS	ZÖLD	PIROS	KÉK	KÉK
7	KÉK	PIROS	ZÖLD	PIROS	PIROS	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	PIROS	ZÖLD	PIROS	PIROS
8	ZÖLD	KÉK	KÉK	ZÖLD	ZÖLD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ZÖLD	KÉK	KÉK	ZÖLD	ZÖLD
9	KÉK	PIROS	PIROS	KÉK	KÉK	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	PIROS	PIROS	KÉK	KÉK
10	PIROS	KÉK	KÉK	PIROS	PIROS	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	PIROS	KÉK	KÉK	PIROS	PIROS
11	ZÖLD	ZÖLD	PIROS	KÉK	ZÖLD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ZÖLD	ZÖLD	PIROS	KÉK	ZÖLD
12	KÉK	PIROS	ZÖLD	ZÖLD	KÉK	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	PIROS	ZÖLD	ZÖLD	KÉK
13	ZÖLD	KÉK	KÉK	KÉK	ZÖLD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ZÖLD	KÉK	KÉK	KÉK	ZÖLD
14	KÉK	ZÖLD	PIROS	PIROS	PIROS	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	ZÖLD	PIROS	PIROS	PIROS
15	PIROS	KÉK	KÉK	KÉK	KÉK	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	PIROS	KÉK	KÉK	KÉK	KÉK
16	KÉK	ZÖLD	PIROS	ZÖLD	ZÖLD	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	ZÖLD	PIROS	ZÖLD	ZÖLD
17	ZÖLD	KÉK	ZÖLD	KÉK	PIROS	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	ZÖLD	KÉK	ZÖLD	KÉK	PIROS
18	PIROS	ZÖLD	PIROS	PIROS	KÉK	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	PIROS	ZÖLD	PIROS	PIROS	KÉK
19	KÉK	KÉK	KÉK	ZÖLD	PIROS	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	KÉK	KÉK	KÉK	ZÖLD	PIROS
20	PIROS	PIROS	ZÖLD	KÉK	KÉK	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	PIROS	PIROS	ZÖLD	KÉK	KÉK

3. ábra. A Stroop teszt

3.1.3. Munkamemória

Számismétlés oda, vissza

A MAWI (Magyar Wechsler Intelligencia Teszt) számismétlés próbája a munkamemória terjedelem leggyakrabban használt mérőeszköze. A feladatban egyre növekvő számsorokat kell hallás után megjegyezni, majd emlékezetből visszamondani. A próba első sorozata kettő, az utolsó kilenc számjegyből áll. Amennyiben a vizsgálati személy helytelenül mondja vissza az adott számsort, egy próbálkozási lehetősége van még. A vizsgálat két általunk is használt mutatója az oda, illetve vissza próba legutoljára megjegyzett számjegyeinek száma, mely alapján a rövid távú- illetve a munkamemória terjedelmére következtethetünk.

3.1.4. Az intelligencia mérése

Raven Standard Progresszív Mátrixok (Raven, 1965)

Az egyik legelterjedtebb nem verbális intelligenciateszt, a Raven-teszt mátrix formában rendezett geometriai ábrákból áll, ahol a mátrix soraiban és oszlopaiban bizonyos szabályszerűségek érvényesülnek. A nehézség szerint növekvő sorrendbe rendezett feladatokban a mátrix hiányzó elemét kell megtalálni, pontosabban a

megadott válaszlehetőségek közül kell a megfelelőt kiválasztani. A Raven teszt a kultúrától és nyelvi különbségektől függetlenül méri az intelligencia mértékét.

3.2. Tünetsúlyosságot mérő kérdőívek

3.2.1. YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale, Leckman, 1989)

A YGTSS megbízható mérőeszköze a tic-ek felmérésének. A YGTSS egy félig strukturált interjú, melyet tapasztalt klinikus vesz fel a családdal. A skála képet ad a tünetek típusáról (motoros, vokális tic-ek természete), lefolyásáról, intenzitásáról, komplexitásáról, megjelenési idejéről. Emellett megbecsüli a tic-ek által okozott funkcionális károsodás mértékét is. A skála maximális pontszáma 100, normatív klinikai mintákban az átlag súlyossági fok általában 44,8 (SD = 17,7). Mivel a tic-ek időben hullámzó lefolyást mutatnak, a módszertani problémák kiküszöbölése miatt az elemzésben a legsúlyosabb állapotot (és pontszámot) vettük figyelembe.

3.2.2. ADHD-RS (ADHD Rating Scale, ADHD tünetbecslő skála, DuPAul, 1998))

ADHD-ban a legáltalánosabban használt mérőmódszer az ADHD-RS, mely a figyelemzavar és hiperaktivitás/impulzivitás DSM-IV tüneteire kérdez rá félig strukturált interjú formában, és egy négyfokú skálán (0-3 pont) osztályozza a tünetek súlyosságát a vizsgálatvezető a szülő segítségével. A figyelemzavar illetve a hiperaktivitás/impulzivitás kérdéskörébe 9-9 kérdés tartozik. A szerzett mutatók között a két vezető tünet illetve azok összpontszáma szerepel.

Az ADHD-RS a tünetsúlyosság mérésén kívül a gyógyszerhatás (metilfenidát) mérésére is szolgál.

4. Gyógyszerhatás mérése ADHD-ban

A 173 ADHD-val diagnosztizált gyermek közül 122-nél volt adatunk arra vonatkozólag, hogy milyen hatással van rájuk a metilfenidát (MPH) kezelés (0,3 – 0,6 mg/kg/nap). A kezdeti pszichiátriai diagnózis és tesztelés természetesen gyógyszermentes állapotban történt. Az ekkor felvett ADHD-RS értéket vettük alapul, melyhez képest a tünetváltozást regisztráltuk. Az ADHD-RS-en kívül a globális funkciókat is pontoztuk a Clinical Global Impression Severity of Illness scale (CGI-S, Guy, 1976) segítségével, ahol a klinikus egy hétfokú skálán (1-nincs tünet; 7-nagyon

súlyos tünetek) értékeli a tünetváltozást. A gyermekeket fél éven keresztül követtük, az adatokat havonta (amikor kontroll vizsgálatra jöttek) rögzítettük. Az MPH kezelésre való jó reagálás kritériumait a következőkben határoztuk meg: minimum 25%-os ADHD-RS összpontszám csökkenés a kezdetihez képest és maximum 2 pont a CGI-S skálán az utolsó két egymást követő hónapban. Ezek alapján 90 gyermeket a jól reagáló, míg 32 gyermeket a nem reagáló csoportba soroltunk. Sem demográfiai, sem az ADHD altípusait tekintve nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

Tourette szindrómában a gyógyszerkezelések nagy száma, valamint a módszertani problémák miatt nem volt alkalmunk gyógyszerhatást mérni.

5. Statisztikai módszerek

Az elemzéshez az SPSS 11.0 statisztikai programcsomagot használtuk. A genetikai vizsgálatoknál a klinikai illetve a kontroll populációk allél- és genotípus-frekvenciáit χ^2 -próba segítségével hasonlítottuk össze. Szintén χ^2 -próbát használtunk a gyógyszerhatás vizsgálatában. A három dopaminerg polimorfizmus és a tünete súlyosság skálaértékek közötti genetikai asszociáció-elemzéshez egy-utas ANOVA-t használtunk.

A neuropszichológiai sajátosságok vizsgálatánál a klinikai csoportokat a kontroll csoporttal ANOVA segítségével hasonlítottuk össze, ahol a függő változók a kiválasztott neuropszichológiai skálák, a független változók pedig az életkor és a diagnosztikus kategóriák voltak. Ahol a független változó kategóriái meghaladták a kettőt, a hatás irányának megállapítására végzett *post hoc* elemzés során Bonferroni korrekciót alkalmaztunk a többszörös páros összehasonlításból adódó elsőfajú hiba megnövekedésének kiküszöbölésére.

A folytonos változók együttjárását az eloszlástól függően Pearson, illetve Spearman korrelációs együtthatóval becsültük meg.

IV. Eredmények

1. A TS és ADHD genetikai rizikó faktorai

Ennél a kérdésnél megvizsgáltuk a TS-ban illetve ADHD-ban, mint diagnosztikus kategóriákban fennálló allél- és genotípus frekvenciákat a három általunk kiválasztott dopamin polimorfizmusban és összehasonlítottuk az egészséges kontroll csoport allél- és genotípus frekvenciáival. A diagnosztikus kategórián kívül dimenzionális szempontból is megvizsgáltuk a kérdéses szimptomákat, ahol a tünetsúlyosságot használtuk fel. Ezen kívül ADHD-ban összefüggést kerestünk a metilfenidátra való reakció és a kérdéses dopamin polimorfizmusok között.

1.1. Diagnosztikus kategóriák és genetikai hatások

Az eset-kontroll vizsgálatokban 173 ADHD-s valamint 103 TS-s gyermek három kandidáns dopamin génre (DRD4 48bp VNTR, DAT 3' VNTR, COMT 158Val/Met) vonatkozó allél- és genotípus frekvenciáit hasonlítottuk össze 284 egészséges személyével. A kategoriális elemzésnél (DSM-IV diagnózisok szerinti osztályozás) a TS csoport nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól (5. táblázat), vagyis a vizsgált polimorfizmusok közül egyik sem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést a két populációban.

Az ADHD-s populációban nem volt különbség az allél- és genotípus-frekvenciák tekintetében a DAT és DRD4 VNTR-ek tekintetében. Ezzel szemben mind az allél, mind a genotípus tekintetében szignifikáns eltérést találtunk a COMT Val158Met polimorfizmus terén: a Val-allél és a Val/Val genotípus gyakoribb volt az ADHD-s csoportban, ha az egészséges csoporttal hasonlítottuk össze ($p = 0,016$, és $p = 0,037$, 5. táblázat).

Polimorfizmusok genotípus	DAT 3' VNTR*				DRD4 48bp VNTR**		COMT Val158Met		
	9/9	9/10	10/10	egyéb	7+	7-	Met/Met	Met/Val	Val/Val
kontroll									
n (teljes 284)	28	100	150	6	107	177	80	151	53
Gyakoriság (%)	9,9	35,2	52,8	2,1	37,7	62,3	28,2	53,2	18,7
TS									
n (teljes 103)	10	39	51	3	36	67	28	51	24
Gyakoriság (%)	9,7	37,9	49,5	2,9	35,0	65,0	27,2	49,5	23,3
Allél-szerint p (df = 1)	0,797				0,817 (df = 3)		0,488		
Genotípus-szerint p (df = 2)	0,859				0,553 (df = 5)		0,595		
ADHD									
n (teljes 173)	10	62	95	6	53	120	37	87	49
gyakoriság (%)	5,8	35,8	54,9	3,5	30,6	69,4	21,4	50,3	28,3
Allél-szerint p (df = 1)	0,223				0,325 (df = 3)		0,016		
Genotípus-szerint p (df = 2)	0,286				0,235 (df = 5)		0,037		

5. táblázat: A TS és az ADHD-s csoportok allél- és genotípus frekvenciája a kontroll csoporthoz viszonyítva

*A ritka DAT 3' VNTR genotípusokat "egyéb" kategóriába soroltuk és kihagytuk az analízisből (két 10/11 és egy 8/10 a TS csoportban; négy 10/11, egy 6/10, egy 9/11 genotípus az ADHD-s csoportban; és egy 6/10, 7/9, 9/15, 10/11, 10/13, 10/14 genotípus a kontroll csoportban).

** A DRD4 48bp VNTR polimorfizmus analízisében a leggyakoribb allélokot használtuk a chi-négyzet próba során (2, 3, 4, and 7). A genotípus szerinti elemzésnél az alábbi genotípus csoportokat használtuk: 2/4, 2/7, 3/4, 4/4, 4/7 és 7/7.

1.2. Dimenzionális elemzés és genetikai hatások

A dimenzionális elemzésnél az egyes kórképek tünetsúlyosságának összefüggéseit vizsgáltuk a dopamin polimorfizmusokkal. Mivel TS-ban a tünetek természete időben hullámzó lefolyást mutat, az elemzésnél nem a YGTSS felvételekor fennálló aktuális állapotot, hanem a kérdőív által meghatározott valaha fennálló legsúlyosabb tünetek

összpontszámát vettük figyelembe. Az előzetes elemzések alapján az alanyok neme nem befolyásolta a tünet súlyosságát (lányok: $52,46 \pm 20,47$, fiúk: $51,73 \pm 18,58$, $F = 0,02$, $df = 1,100$, $p = 0,888$), de az életkornak majdnem szignifikáns hatása volt ($F = 3,72$, $df = 1,100$, $p = 0,057$). Ezért az ANOVA elemzésnél az életkort kovariánsként használtuk.

A 6. táblázatban a YGTSS és a három kandidáns dopamin polimorfizmus összefüggéseit láthatjuk: csak a DAT 3' VNTR mutatott szignifikáns asszociációt a tünet súlyosságát mérő kérdőív összpontszámával ($F = 4,784$, $df = 2,98$, $p = 0,010$). Mivel a 9/9 és a 9/10 genotípusú csoport YGTSS összpontszámainak átlaga nagyon hasonló volt a két genotípust egy csoportba soroltuk, ahol a csoportosítás alapja a 9-es allél megléte illetve hiánya (9/9 + 9/10 vs. 10/10). Azok, akik legalább egy 9-es alléllal rendelkeztek szignifikánsabb súlyosabb tic tüneteket mutattak, mint azok, akik genotípusa 10/10 volt (meglévő 9-es allél: $n = 49$, $57,80 \pm 16,83$; hiányzó 9-es allél: $n = 53$, $46,51 \pm 19,01$; $F = 9,664$, $df = 1,99$, $p = 0,002$, effect size: eta-square = 0,089). A DAT1 VNTR és a YGTSS közötti asszociáció a Bonferroni korrekció után is szignifikáns maradt ($p < 0,0073$).

Polimorfizmus	Genotípus	YGTSS összpontszám ± STD (n=103)		F	df	p
DRD4						
48 bp VNTR	7-	51,57	± 19,45	0,009	1	0,926
	7+	52,31	± 17,53			
COMT						
Val158Met	Met/Met	51,50	± 20,41	0,570	2	0,568
	Met/Val	53,06	± 17,37			
	Val/Val	49,58	± 20,02			
DAT *						
3' VNTR	9/9	57,00	± 16,01	4,784	2	0,010
	9/10	58,00	± 17,23			
	10/10	46,51	± 19,00			
	9/9+9/10	57,80	± 16,83			
	10/10	46,51	± 19,00			

6. táblázat: A három kandidáns dopamin polimorfizmus és a YGTSS által mért tünet súlyosság összefüggései TS-ban

*A ritka DAT 3' VNTR 10/11 genotípust a 10/10-es csoportba tettük, az egyedüli 8/10 genotípust kihagytuk az elemzésből

ADHD-ban az ADHD-RS által mért tünet súlyosság három mutatója (figyelemzavar, hiperaktivitás/impulzivitás, összpontszám) közül egyik sem mutatott összefüggést az általunk vizsgált három kandidáns polimorfizmussal. A nemnek nem, de az életkornak szignifikáns hatása volt az ADHD-RS hiperaktivitás alszála által mért tünet súlyosságra ($r = -0,243$, $p = 0,05$), ezért azt a továbbiakban kovariánsként használtuk az elemzésnél. A 7. táblázatban a három dopamin polimorfizmus és az ADHD-RS összpontszámának leíró statisztikai adatai olvashatók.

Polimorfizmus	Genotípus	ADHD-RS összpontszám ± STD (n=130)		F	df	p
DRD4						
48 bp VNTR	7-	31,48	± 10,33	0,156	1	0,694
	7+	31,00	± 8,52			
COMT						
Val158Met	Met/Met	32,08	± 11,91	0,551	2	0,578
	Met/Val	30,49	± 9,44			
	Val/Val	32,28	± 9,15			
DAT						
3' VNTR	9/9	31,50	± 8,60	0,200	2	0,819
	9/10	31,85	± 10,62			
	10/10	31,01	± 9,83			

7. táblázat: A három kandidáns dopamin polimorfizmus és az ADHD-RS által mért tünet súlyosság összefüggései ADHD-ban

1.3. Metilfenidát hatás ADHD-ban

Az MPH-ra való reagálás asszociáció analízisét 122 gyermek adatait felhasználva végeztük el. 90 gyermeket (73,8%) a jól reagáló, míg 32 gyermeket (26,2%) a nem reagáló csoportba soroltunk. Ez a besorolás egyébként megegyezik a szakirodalmi adatokban olvasható metilfenidát hatásosság százalékos arányával ADHD-ban (Volkow és mtsai., 2005). A DRD4 48 bp VNTR és a DAT 3' VNTR allél- és genotípus-frekvenciáiban nem találtunk különbséget a két csoport között (ld. 8. tábl.), de a COMT Val158Met polimorfizmus Val-allélja szignifikáns asszociációt mutatott az MPH-ra való jó reagálással ($p = 0,009$). A Val/Val genotípus kétszer olyan gyakran fordult elő a jól reagáló csoportjában, mint a nem reagálókéban ($p = 0,034$). A

Val/Met heterozigóták előfordulási aránya azonos volt a két csoportban. A p-értékek korrekcióját a False Discovery Rate (for multiple testing) alapján számoltuk, így a COMT Val 158Met allél-szerinti p-értéke maradt szignifikáns ($p < 0,0167$).

Polimorfizmusok	DAT1 40 bp VNTR*				COMT Val158Met			DRD4 48bp VNTR	
	9/9	9/10	10/10	egyéb	Met/Met	Met/Val	Val/Val	7+	7-
Genotípus									
Jól reagáló									
n (teljes 90)	8	35	45	2	14	42	34	26	64
gyakoriság (%)	8,9	38,9	50,0	2,2	15,6	46,7	37,8	28,9	71,1
Nem reagáló									
n (teljes 32)	1	14	15	2	10	17	5	10	22
gyakoriság (%)	3,1	43,8	46,9	6,3	31,3	53,1	15,6	31,3	68,8
Allél-szerint p (df = 1)	0,667				0,009			0,903 (df=2)	
Genotípus-szerint p (df = 2)	0,539				0,034			0,868 (df=3)	

8. táblázat Genotípus frekvenciák a metilfenidát kezelés alatt álló ADHD-s pácienseknél

*A ritka DAT 3' VNTR genotípusokat "egyéb" kategóriába soroltuk és kihagytuk az analízisből (egy 10/11 és egy 6/10 a jól reagáló csoportban és két 10/11 genotípus a nem reagáló csoportban).

** A DRD4 48bp VNTR polimorfizmus analízisében a leggyakoribb allélokot használtuk a chi-négyzet próba során (2, 4, és 7). A genotípus szerinti elemzésnél az alábbi genotípus csoportokat használtuk: 2/4, 4/4, 4/7 és 7/7.

2. A TS és vele komorbid ADHD neuropszichológiai sajátosságai

Ennél a kérdésnél a prefrontális lebeny funkcióinak tulajdonított végrehajtó funkciók összefüggéseit vizsgáltuk meg a fenti kórképekben. A vizsgálat ezen részében 164 gyermek vett részt. Az elemzésben négy csoport (tiszta TS, tiszta ADHD, TS és komorbid ADHD, egészséges kontroll) adatait hasonlítottuk össze a kognitív flexibilitás, inhibíció és munkamemória mutatói mentén (ld. Módszerek fejezet 1.2).

Az egyes csoportok között a nemek megoszlásában ($\chi^2=2,14$, $p=0,55$), az IQ tekintetében ($F(3, 155)=0,57$, $p=0,64$) és az életkorban ($F(3, 160)=2,23$, $p=0,086$) nem volt szignifikáns különbség.

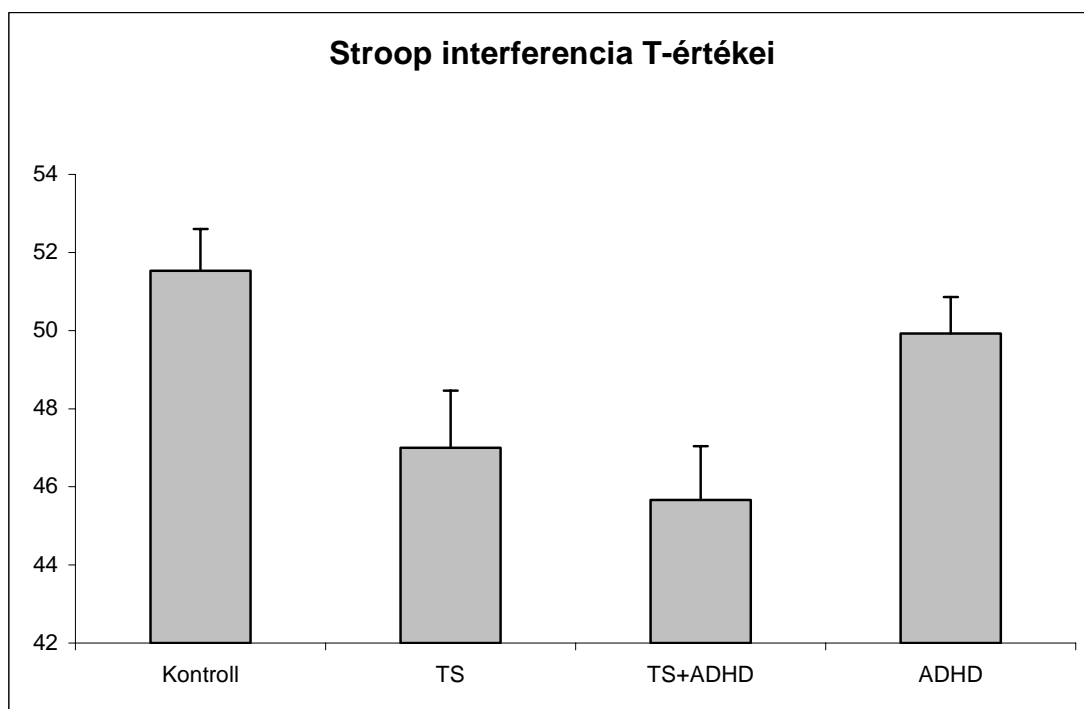
2.1. Különbségek a végrehajtó funkciók terén

2.1.1. Inhibíció

A kognitív gátlási képességet a Stroop teszt inhibíció mutatója alapján mértük meg, és hasonlítottuk össze az egyes csoportokban ANOVA segítségével. Az életkor kontrollálása után a diagnosztikus csoportok Bonferroni korrekció után is szignifikánsan különböztek ($F(3,146)=4,71$, $p<0,005$, $\eta^2=0,088$).

Bonferroni korrekció után a legrosszabb teljesítményt a TS és komorbid ADHD (TS-ADHD) csoport érte el, teljesítményük szignifikánsan különbözik a kontroll csoporttól ($p=0,006$). A tiszta TS csoport is rosszabb gátlási képességet mutat, mint a kontroll csoport, de statisztikailag ez az eredmény csak tendenciózus ($p=0,08$). A tiszta ADHD-s csoport viszont jobban teljesített, mint a TS és komorbid ADHD csoport tagjai ($p=0,07$). (4.ábra)

(A neuropszichológiai tesztek leíró statisztikai adataihoz és a csoportok közötti összehasonlítások eredményeihez ld. a 9. összefoglaló táblázatot).

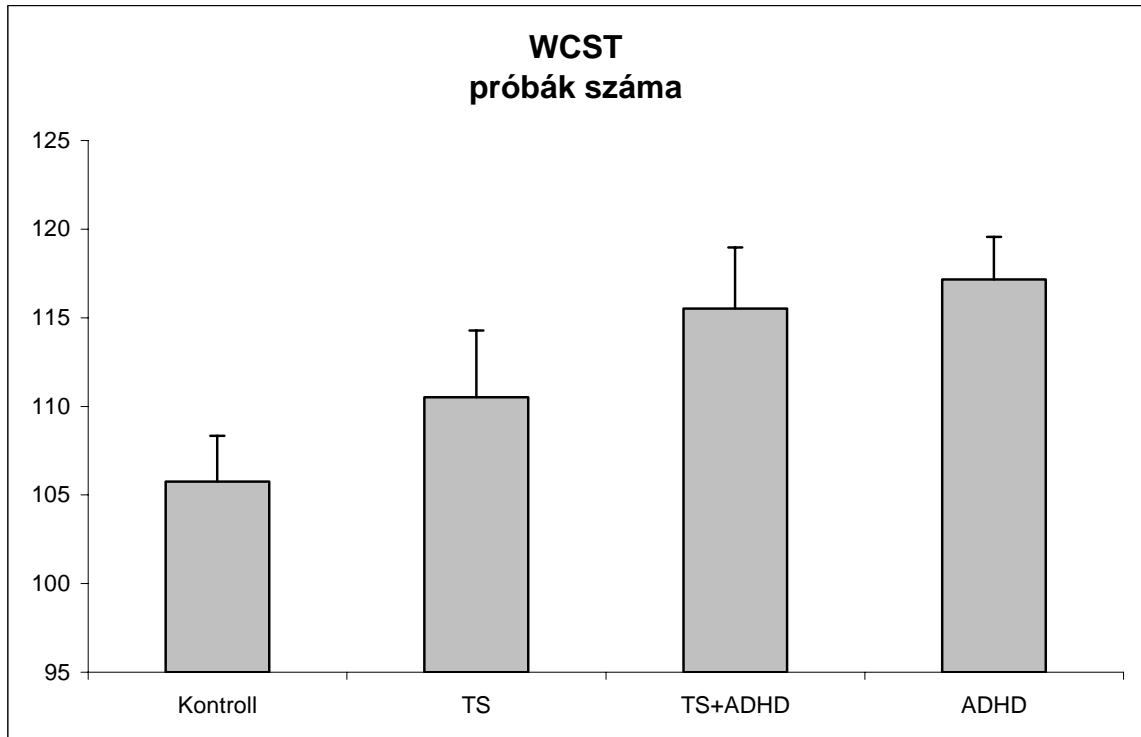


4. ábra. A Stroop tesz inhibíció mutatójának (T-érték) átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez

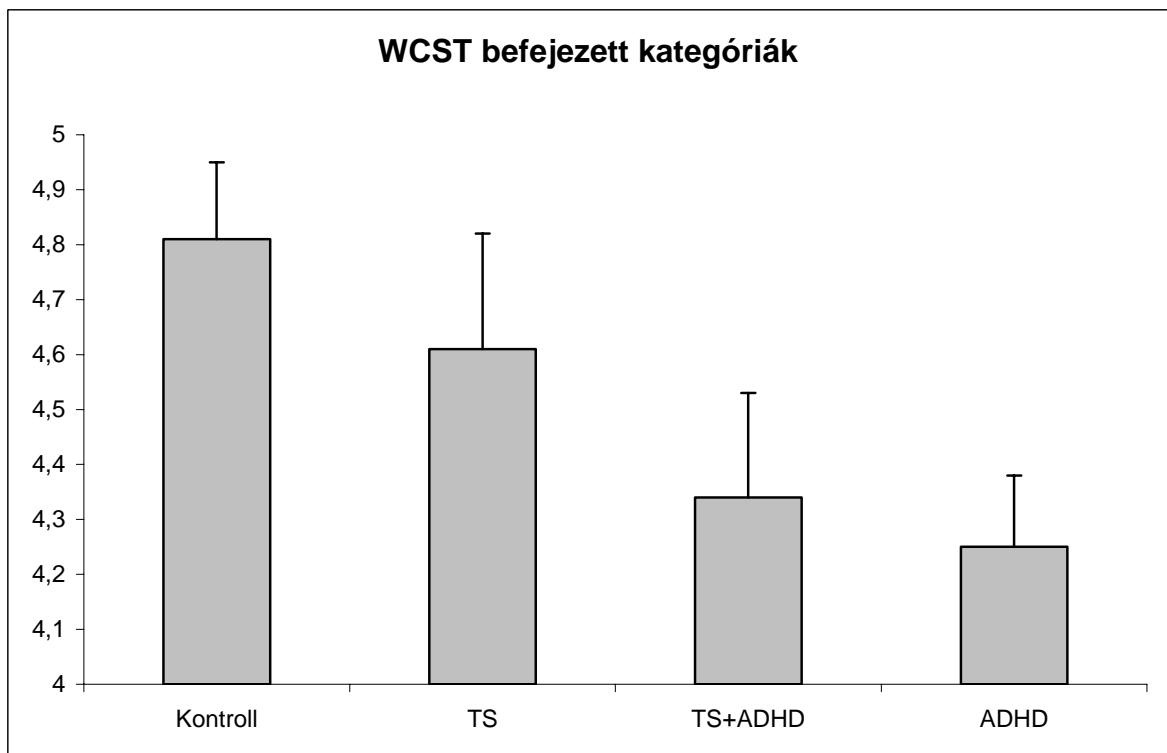
2.1.2. Kognitív flexibilitás

A WCST-ben a gondolkodás flexibilitását a kategóriák közötti váltás, a perszeveráció mértéke, az első kategóriához szükséges próbák száma, és a szabálykiesés mutatja.

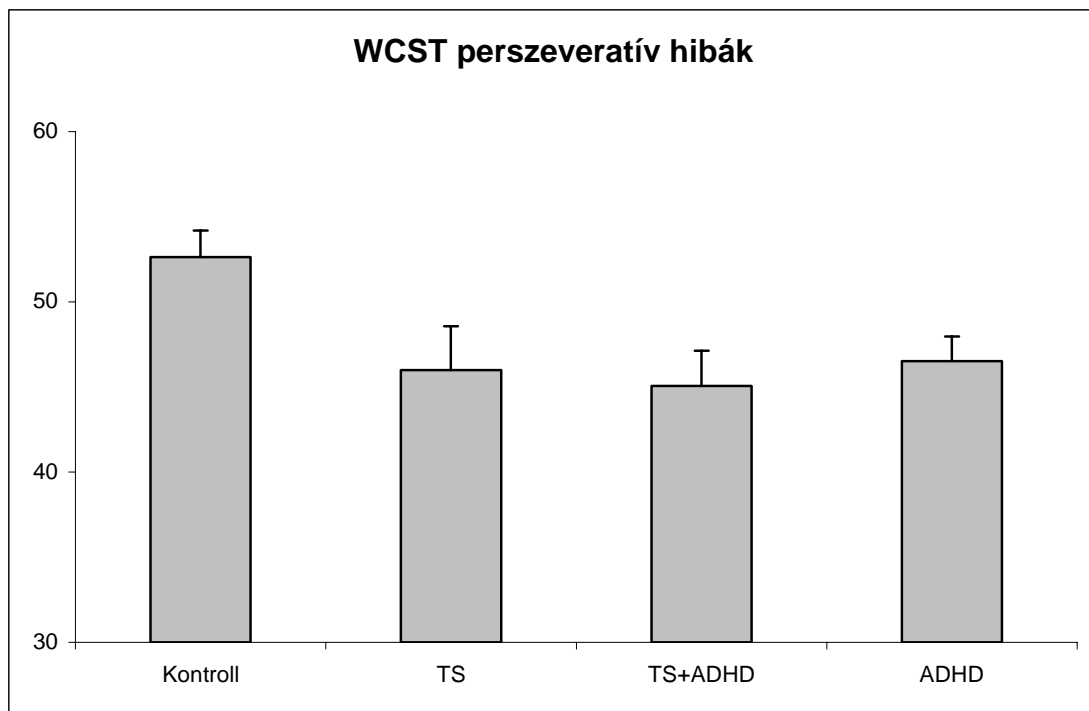
Összességében megállapítható, hogy a csoportok közül a tiszta ADHD-s csoport mutatott szignifikánsan rosszabb teljesítményt (Bonferroni korrekció után is) a kontrollhoz képest a felhasznált próbák ($F(3,155)=3,76$, $p=0,012$, $\eta^2=0,068$) a befejezett kategóriák ($F(3,155)=2,75$, $p=0,045$, $\eta^2=0,051$), és a perszeveratív hibák ($F(3,155)=4,21$, $p=0,07$, $\eta^2=0,076$) tekintetében (ld. 5-6-7 ábrák). Az utóbbi mutatóban (perszeveratív hibák) a TS+ADHD-s csoport is szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutat, mint a kontroll. A tiszta TS egyáltalán nem mutat szignifikánsan rosszabb teljesítményt, mint a kontroll csoport a gondolkodás rugalmasságát mérő mutatókban. Az eredmények leíró statisztikai adatait ld. a 9. táblázatban.



5. ábra: A WCST-ban felhasznált próbák számának átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva. A magasabb szám rosszabb teljesítményt jelez



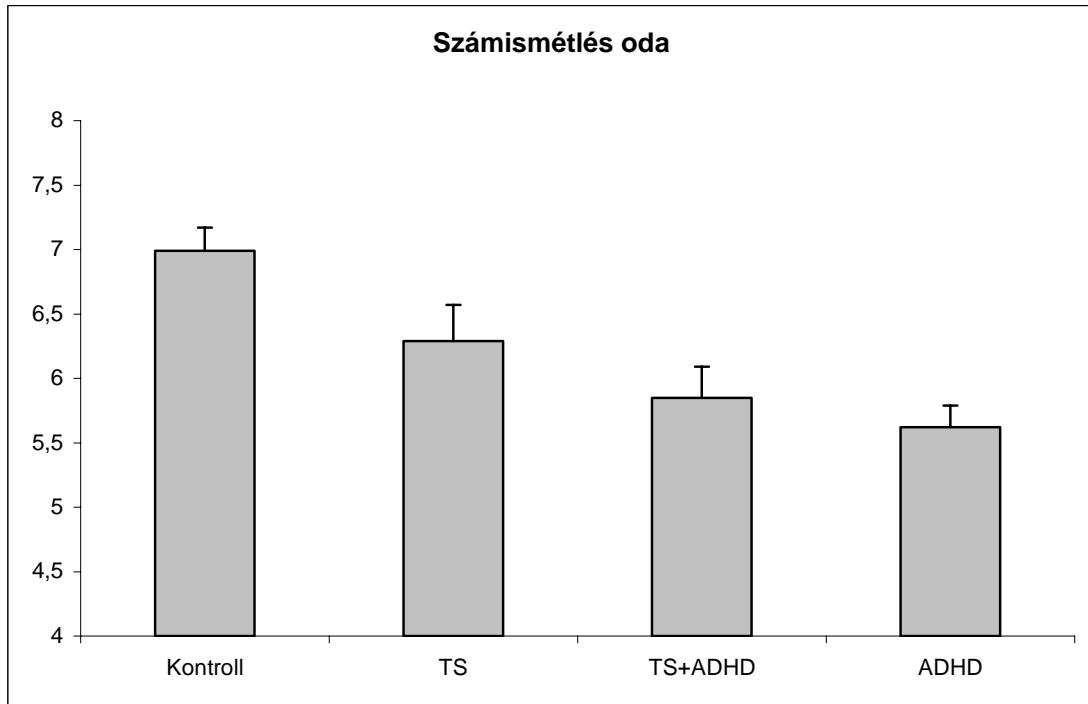
6. ábra: A WCST-befejezett kategóriák T értékeinek átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez



7. ábra: A WCST-perszeveratív hibák T értékeinek átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez

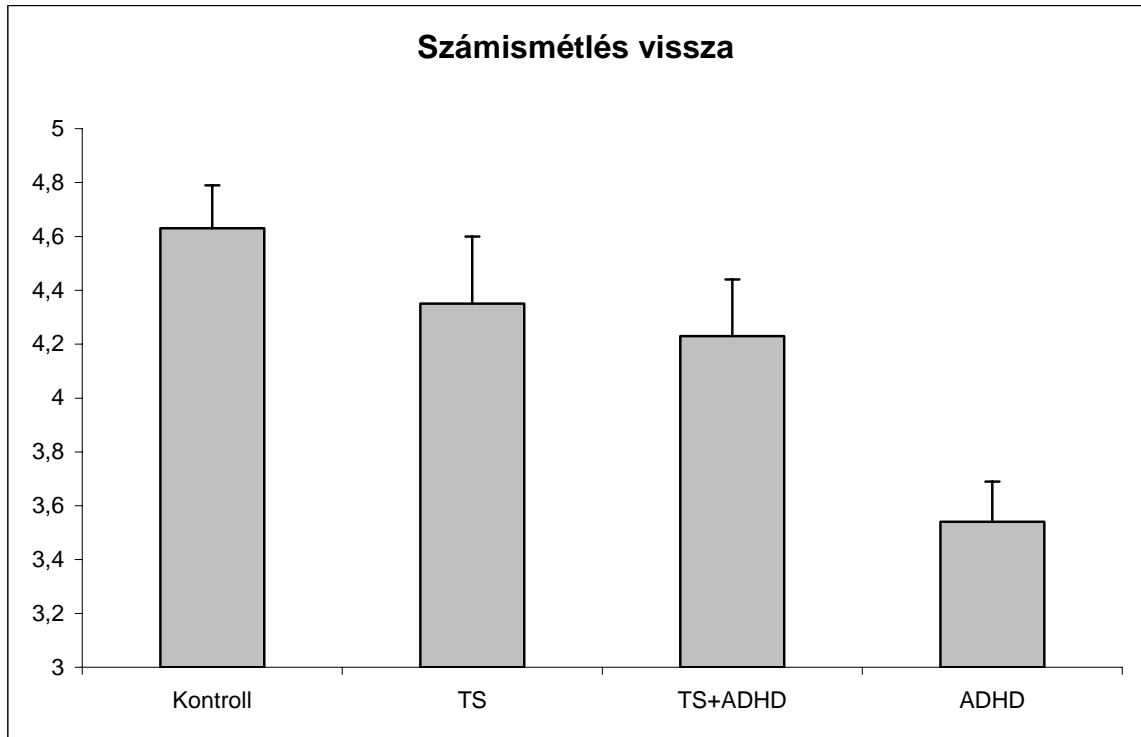
2.1.3 Munkamemória

A számisméltés feladattal a rövid távú memória (oda) és a munkamemória (vissza) kapacitását hasonlítottuk össze az általunk vizsgált populációban. A számisméltés oda feladatban szignifikáns különbség van a csoportok között ($F(3,154)=10,31$, $p<0,0005$, $\eta^2=0,167$), mely szerint az ADHD-s és a TS+ADHD-s klinikai populáció rosszabb rövid távú memóriakapacitással bír, mint az egészséges kontroll populáció, a TS csoport pedig egyiktől sem különbözik szignifikánsan (ld. 8. ábra).



8. ábra. A rövid távú memória terjedelmének átlaga és átlagszórása az egyes csoportokban életkorra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez.

A munkamemória kapacitás tekintetében is szignifikáns különbségeket láthatunk a csoportok között ($F(3,154)=8,05$, $p<0,0005$, $\eta^2=0,135$). Bonferroni korrekció után megállapítható, hogy az ADHD-s csoport mutatja a legrosszabb teljesítményt ($p<0,0005$) a kontrollhoz képest. Teljesítményük a tiszta TS csoportétól is szignifikánsan eltér ($p=0,043$). A 9. ábrán jól látható az ADHD rövidebb munkamemória kapacitásra vonatkozó összefüggése, mely alapján megállapíthatjuk, hogy az ADHD jelenléte (komorbid formában is) szorosan összefügg a rosszabb munkamemória terjedelemmel, mellyel párhuzamosan TS-ban egyáltalán nem beszélhetünk ilyen problémáról.



9. ábra. A munkamemória terjedelmének átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban életkorra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez.

	Kontroll	TS	ADHD	TS+ ADHD	Eredmények
	M(SE)	M(SE)	M(SE)	M(SE)	Bonferroni korr. után
Interferencia^a	51,53(1,07)	47,00(1,46)	49,93(0,93)	45,66(1,38)	ADHDTS<K p<0,006 TS<K p=0,08 ADHD>ADHDTS p=0,07
Próbák száma^b	105,75(2,59)	110,52(3,76)	117,16(2,41)	115,51(3,46)	ADHD>K p=0,01
Perszeveratív hibák.^b	52,64 (1,55)	45,99(2,57)	46,51(1,45)	45,07(2,07)	ADHD<K p=0,29 ADHDTS<K p=0,25
Befejezett kategóriák.^b	4,81(0,14)	4,61(0,21)	4,25(0,13)	4,34(0,19)	ADHD<K p=0,043
Első kategóriához szükséges próbák száma.^b	4,63(0,12)	4,65(0,18)	4,73(0,11)	4,58(0,16)	ns.
Szabálykiesés^b	4,82(0,12)	4,97(0,17)	4,49(0,11)	4,79(0,16)	ns.
Számismétlés oda^c	6,99(0,18)	6,29(0,28)	5,62(0,17)	5,85(0,24)	ADHDTS<K p<0,0005 ADHD<K P<0,002
Számismétlés vissza^c	4,63(0,16)	4,35(0,25)	3,54(0,15)	4,23(0,21)	ADHD<K p<0,0005 ADHD<TS p=0,043 ADHD<ADHDTS p=0,067

9. táblázat. A csoportok neuropszichológiai teljesítménye (átlagok és átlagszórások)-életkorra de tanulási zavarra nem korrigált deskriptív adatok (M= Mean, átlag; SE =Standard Error of the Mean, átlagszórás; K= Kontroll)

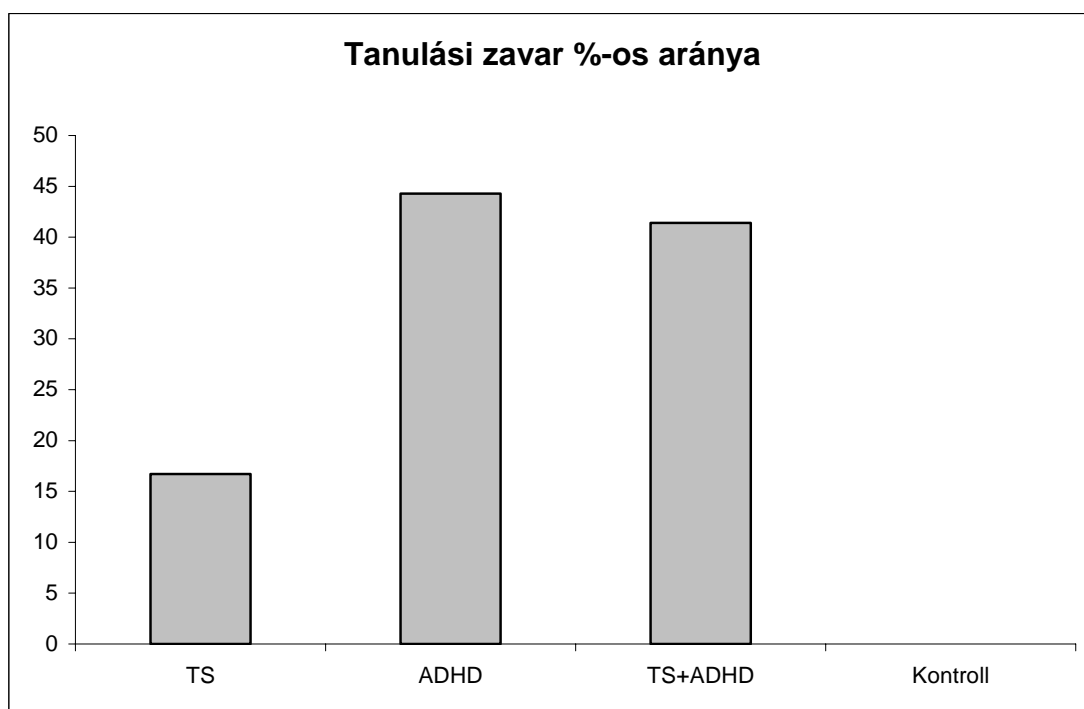
^a Stroop teszt

^b Wisconsin Card Sorting Test

^c Munkamemória

2.2. A tanulási zavar hatásai

A fenti kognitív eltérések további kontrollálása céljából a tanulási zavarral diagnosztizált gyermekeket (ld. Módszerek fejezet 1.2) kizártuk az alábbi elemzésből, mely alapján mintánk elemszáma lecsökkent ($n=121$). (Az egyes csoportokban az alábbiakban módosult az elemszám: TS-ban 20 fő, ADHD-ban 34, TS+ADHD-ban 17 és a kontroll csoportban 50 fő maradt). Az egyes csoportokban a tanulási zavar százalékos arányáról ld. a 10. ábrát.



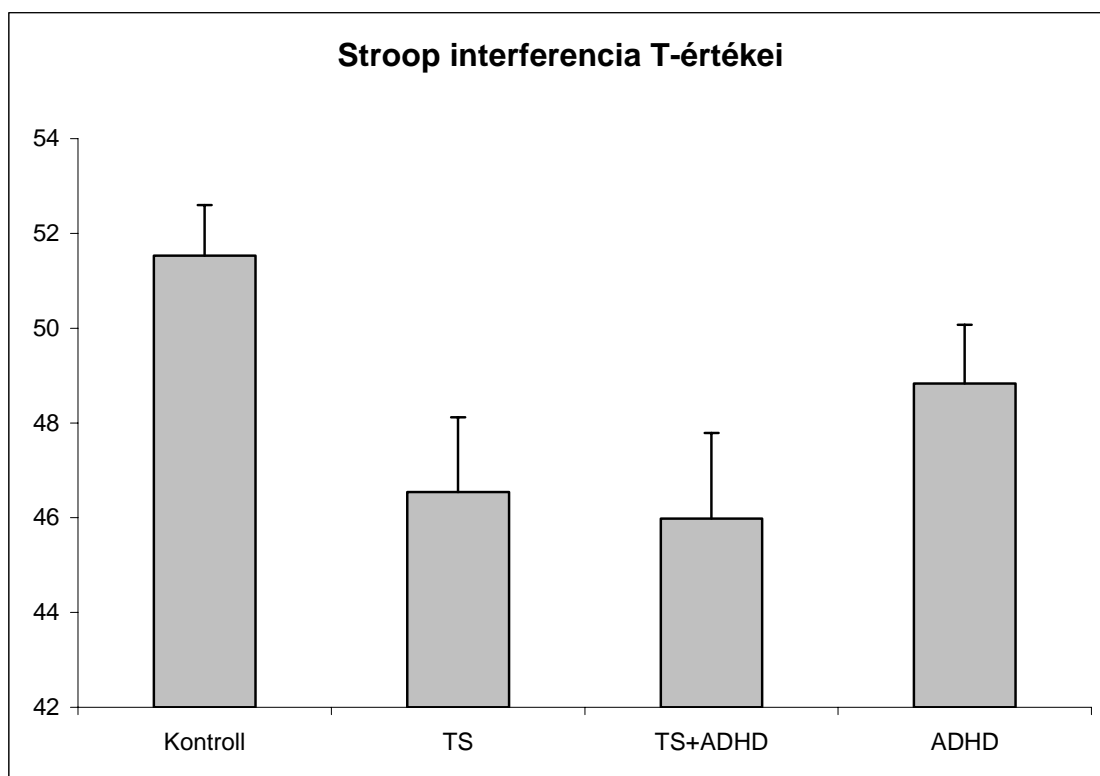
10. ábra. A tanulási zavar százalékos aránya az egyes csoportokban

2.2.1. Inhibíció

A Stroop kognitív gátlási mutatója alapján nagyon hasonló képet kapunk, mint amikor a tanulási zavar hatásaival is számolhattunk, azonban a Bonferroni korrekció után a szignifikáns különbség eltűnik a csoportok között ($F(3,105)=3,56$, $p=0,017$, $\eta^2=0,092$) és a TS-ban látható rosszabb teljesítmény csak tendenciózus ($p=0,065$). ADHD-ban továbbra sem láthatunk markáns kognitív gátlási problémát (ld. 11. ábra).

A TS+ ADHD-s csoport teljesítménye a legrosszabb, de ez is csak tendenciózus különbség a kontroll csoporthoz képest ($p=0,061$).

(A neuropszichológiai tesztek leíró statisztikai adataihoz és csoportok közötti összehasonlítások eredményeihez ld. a 10. összefoglaló táblázatot).



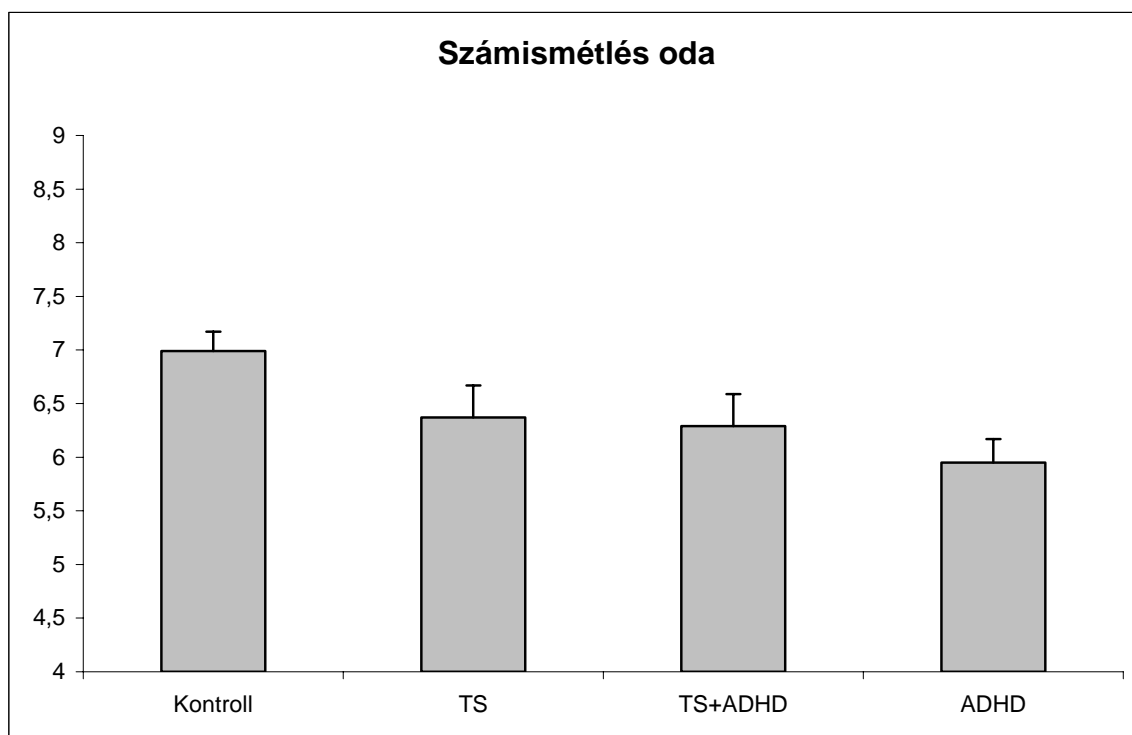
11. ábra. A Stroop teszt inibíció mutatójának (T-érték) átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra és tanulási zavarra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez

2.2.2. Kognitív flexibilitás

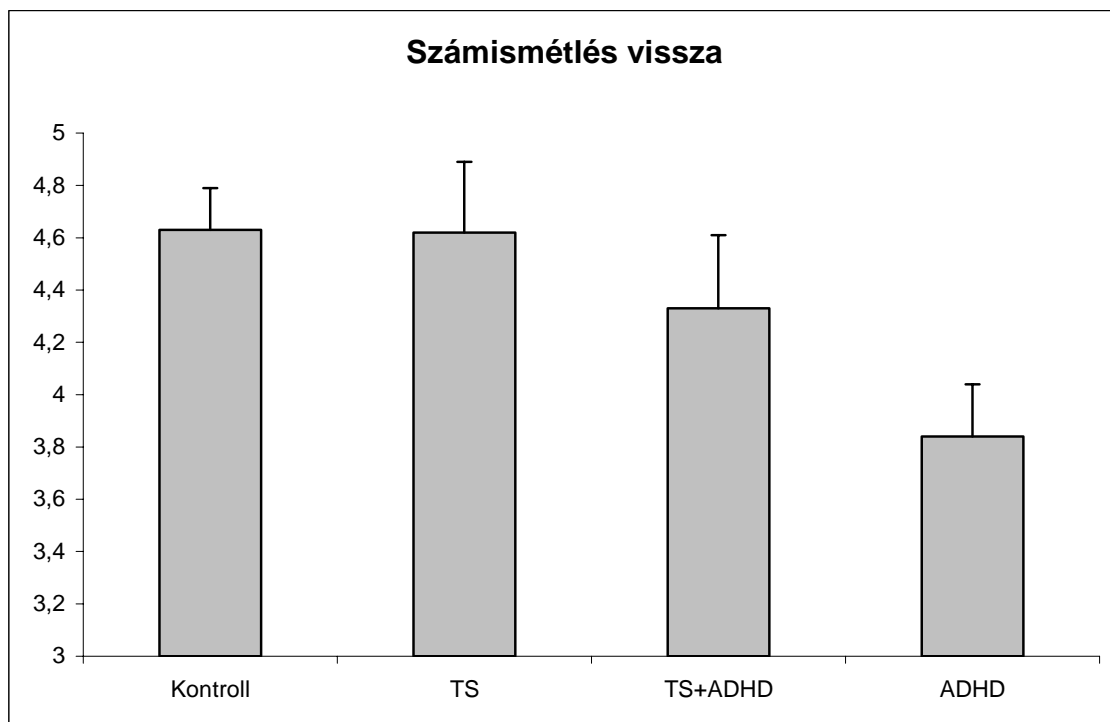
A WCST gondolkodási rugalmasságot mérő mutatói közül egyik klinikai csoport sem mutat szignifikánsan rosszabb teljesítményt a kontrollnál, ha a tanulási zavaros gyermekeket kivesszük az elemzésből. Eszerint az ADHD-ban látott kognitív flexibilitást érintő enyhe zavar nagy valószínűséggel összefügghet a tanulási problémákkal, bár a befejezett kategóriák mutató még így is tendenciózusan ($p=0,06$) rosszabb teljesítményt jelez (ld. 10. táblázat).

2.2.3. Munkamemória

A rövid távú-és munkamemória feladatokban a tanulási zavar kontrollálása után is hasonló képet láthatunk, mint előtte: ADHD-ban egyértelmű rövid távú - (F(3,113)=4,60, p=0,004, $\eta^2=0,109$) és munkamemória (F(3,113)=3,38, p=0,021, $\eta^2=0,082$) deficittel találkozunk, míg TS-ban nincs ilyen jellegű probléma (ld. 12-13. ábrák).



12. ábra. A rövid távú memória terjedelmének átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra és tanulási zavarra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez



13. ábra. A munkamemória terjedelmének átlagai és átlagszórásai az egyes csoportokban az életkorra és tanulási zavarra kontrollálva. A magasabb szám jobb teljesítményt jelez

	Kontroll	TS	ADHD	ADHDTS	Eredmények
	M(SE)	M(SE)	M(SE)	M(SE)	Bonferroni korr. után
Interferencia^a	51,53(1,07)	46,54(1,58)	48,83(1,24)	45,98(1,81)	ADHDTS<K p=0,061 TS<K p=0,065
Próbák száma^b	105,75(2,59)	106,96(4,24)	116,30(3,26)	112,17(4,73)	ns.
Perszeveratív hibák.^b	52,64 (1,55)	48,47(2,42)	47,57(1,86)	45,95(2,70)	ns.
Befejezett kategóriák.^b	4,81(0,14)	4,76(0,21)	4,41(0,16)	4,08(0,24)	ADHD<K p=0,06
Első kategóriához szükséges próbák száma.^b	4,63(0,12)	4,58(0,20)	4,80(0,15)	4,38(0,22)	ns.
Szabálykiesés^b	4,82(0,12)	4,97(0,20)	4,40(0,15)	4,76(0,22)	ns.
Számismétlés oda^c	6,99(0,18)	6,37(0,30)	5,95(0,22)	6,29(0,30)	ADHD<K P<0,003
Számismétlés vissza^c	4,63(0,16)	4,62(0,27)	3,84(0,20)	4,33(0,28)	ADHD<K p=0,018

10. táblázat. A csoportok neuropszichológiai teljesítménye (átlagok és átagszórások)-életkorra és tanulási zavarra is korigált deskriptív adatok (M= Mean, átlag; SE =Standard Error of the Mean, átlagszórás; K= Kontroll)

^a Stroop teszt

^b Wisconsin Card Sorting Test

^c Munkamemória

2.3. Dimenzionális elemzés és végrehajtó funkciók

2.3.1. A YGTSS által mért tünet súlyosság hatása a végrehajtó funkciókra TS-ban

Az elemzésben azoknak a TS-val diagnosztizált gyermekeknek az adatait használtuk fel, akiknél rendelkezésünkre állt a YGTSS tünet súlyosság skála és természetesen a kognitív tesztek eredményei (n=42). A YGTSS mutatói (vokális tic-ek, motoros tic-ek, károsodás mértéke, globális szám) közül egyik sem mutatott összefüggést a végrehajtó funkciókkal, vagyis sem a vokális, sem a motoros tic-ek súlyossága nem

befolyásolta az általunk mért gátlási képességgel, kognitív flexibilitással, és munkamemória terjedelemmel kapcsolatos teljesítményt.

2.3.2. Az ADHD-RS által mért tünetsúlyosság hatása a végrehajtó funkciókra ADHD-ban

Az elemzésben azoknak az ADHD-val diagnosztizált gyermekeknek az adatait használtuk fel, ahol rendelkezésünkre állt az ADHD-RS által mért tünetsúlyosság pontszáma (figyelemzavar pontszáma, hiperaktivitás-impulzivitás pontszáma, összpontszám) valamint a neuropszichológiai tesztek (n=70). Sem a figyelemzavar, sem a hiperaktivitás mértéke nem mutat robosztus összefüggést a kognitív teljesítménnyel, kivéve egy mutatót, ahol a hiperaktivitás mértéke pozitívan korrelál a WCST-n belül az első kategóriához szükséges próbák számával (Pearson corr. $r=0,26$, $p=0,025$), vagyis ez azt jelenti, hogy minél súlyosabb a hiperaktivitás, annál gyorsabban rájönnek az első kategóriára, vagyis gondolkodásuk rugalmasabbnak tekinthető.

V. Megbeszélés

Jelen dolgozatban azokat a kutatásokat mutattam be, amelyek során genetikai illetve neuropszichológiai rizikó-, illetve protektív-faktorokat kerestünk a Tourette szindrómára és a vele gyakran komorbid ADHD-ra vonatkozólag.

Először megvizsgáltuk a két szindróma együttjárásának gyakoriságát: A genetikai rizikófaktorokat elemző vizsgálatban az ADHD jelenléte TS mellett 38%, a neuropszichológiai sajátosságokat kutató mintában pedig 54% volt, ezek az értékek jól egyeznek a szakirodalmi adatokkal (Freeman, 2007; Leckman, 2002; Leckman és mtsai., 1999).

Sem a TS sem az ADHD genetikai háttere még nem tisztázott, és sok az ellentmondás a kognitív diszfunkciókat illetően is. A TS az ADHD-val szemben ritka kórképnek tekinthető, mégis feltételezhető, hogy hasonló etiológiai faktorok játszanak szerepet a két szindróma kialakulásában (Bradshaw, 2001; Leckman, 2002; Leckman és mtsai., 1989,1999).

Farmakológiai és neuroanatómiai bizonyítékokra támaszkodva (ld. irodalmi áttekintés 1.3.1. fejezet, Palumbo és mtsai., 1997; Singer és mtsai., 1998; Peterson és mtsai., 2001; Singer és mtsai., 2002; Peterson és mtsai., 2003) három kandidáns dopamin receptor gént választottunk ki (DRD4-48bp VNTR, DAT-40bp VNTR, COMT Val158Met) majd ezeket a diagnosztikus kategóriákban, a gyógyszeres reakció tekintetében illetve a dimenzionális skálákon megvizsgáltuk:

1. A TS és ADHD genetikai rizikó faktoraira vonatkozó hipotézis

1.1. TS és genetikai rizikófaktorok

A DRD4-48bp VNTR szerepét a Tourette szindrómában mi sem tudtuk tisztázni, hiszen nem találtunk asszociációt a dopamin ezen hosszúságpolimorfizmusa és a TS között, sem az allél- sem a genotípus frekvenciát tekintve, ha egészséges kontroll csoporttal hasonlítottuk össze a mintánkat. Erre vonatkozólag a szakirodalom is heterogén eredményeket mutat (Grice mtsai., 1996; Hebebrand mtsai., 1997; Cruz mtsai., 1997; Comings mtsai., 1999; Diaz-Anzaldúa mtsai., 2004).

A COMT Val158Met polimorfizmus szintén nem mutatott kapcsolatot a TS-val, mint diagnosztikus kategóriával, de a dimenzionális (tünetsúlyosságot vizsgáló) kategóriával sem, így a korábbi asszociációs vizsgálatok negatív eredményeit mi is megerősítettük (Cavallini és mtsai., 2000; Barr és mtsai., 1999).

Ellenben, a DAT-40bp polimorfizmus, mely a dopamin transzporter gén 3' régiójában található, asszociációt mutatott a TS-ban a tünetsúlyossággal, melyet a Yale Global Tic Severity Scale segítségével mértünk meg. A félig strukturált interjú feltérképezi a vokális és a motoros tünetek súlyosságát, majd egy összértékben határozza meg azokat a funkcionális károsodás mértékét is figyelembe véve. Azok a TS szindrómával diagnosztizált fiatalok, akik a 9-es allélt hordozták, 25%-kal magasabb pontszámot mutattak a tic tünetek súlyosságában (összérték), mint azok, akiknél csak a hosszú (10-es) allél szerepelt. Sürgető az igény, hogy a DAT-40 bp VNTR szerepe a génexpresszióban tisztázódjon, mert erre vonatkozólag sem egységesekek a molekuláris biológiai kutatások eredményei. Fuke és mtsai. (2001) egy in vitro vizsgálatban azt találták, hogy a 10-es ismétlődésű allél magasabb transzkripciósi aktivitással bír, mint a 9-es ismétlődésű, de egy másik tanulmány ennek az ellenkezőjéről számol be (Miller & Madras, 2002). Mill és mtsai. (2005) pedig nem talált különbséget a két génvariáció transzkripciósi aktivitása között.

Agyi képalkotó vizsgálatok közül egy csoport szignifikáns különbséget talált azok között az egészséges emberek között, akik legalább egy 9-es alléllal rendelkeztek (9/9 és 9/10-es genotípusok) a 10/10-es genotípusúakkal szemben. Eszerint a 9-es allélt összefüggésbe hozták a magasabb transzporter sűrűséggel (van Dyck és mtsai., 2005). Ezzel szemben két másik csoport, mely klinikai és kontroll populációkat hasonlított össze, nem találtak különbséget a különböző genotípusok között (Heinz és mtsai., 2000; Martinez és mtsai., 2001). Összességében megállapítható, hogy a DAT-40 bp polimorfizmus úgy tűnik valamilyen formában befolyásolja a génexpressziót; eszerint azoknak a pácienseknek, akiknek különböző DAT alléljuk van, feltételezhetően különböző a dopamin neurotranszmissziójuk is, hiszen azt a preszinaptikus membránon levő DAT magasabb vagy alacsonyabb szintje mindenképpen befolyásolja (VanNess, Owen & Kilts, 2005) TS-ban a funkcionális vizsgálatok sokkal konzisztensebbek. A legtöbb tanulmány magasabb dopamin transzporter sűrűséget talált a TS betegek striátumában, mint egészséges személyeknél (Muller-Vahl és mtsai., 2000; Serra-Mestres és mtsai., 2004; Cheon és mtsai., 2004).

A tic súlyossággal is foglalkozó kutatások eddig nem találtak összefüggést a dopamin transzporter sűrűség és a YGTSS pontszámok között (Stamenkovic és mtsai., 2001; Serra-Mestres és mtsai., 2004; Cheon és mtsai., 2004), de az analízisekben nagyon alacsony elemszám szerepelt ($n \leq 15$), ami mindenképpen befolyásolhatja az eredményeket. A legnagyobb elemszámot ($n=96$ van Dyck és mtsai., 2005) bemutató funkcionális vizsgálat szerint a 9-es allél magasabb dopamin transzporter sűrűséggel jár együtt, ezért feltételezhetjük, hogy ez az allél esetleg a TS és/vagy a TS-ban fennálló tic súlyosság rizikófaktora lenne. Megfigyelésünket, mely a DAT-40 bp VNTR és a tic súlyosság kapcsolatát hangsúlyozza (Tarnok és mtsai., 2007), független vizsgálatoknak kell még megerősíteniük.

Fontos megjegyezni, hogy a DSM-IV diagnosztikus kategóriát használva nem találtunk asszociációt a DAT-40 bp polimorfizmus és a Tourette szindróma között, csak ha a dimenzionális módszer szerint a tünetsúlyosságot vizsgáltuk. Ez valószínűsíti, hogy a 9-es allél a TS egy genetikai rizikófaktora, de előfordulhat, hogy még nem felismerhető módon befolyásolja a szindróma kialakulását. Eredményeink megerősítik azt a pszichiátriában és pszichogenetikában is modern álláspontot – különösen, ha fejlődési zavarokról van szó-, hogy a diagnosztikus kategóriák helyett a dimenzionális modellek eredményesebben használhatóbbak, mivel jobban leírják a szindrómákat, mint a kategorikus modellek.

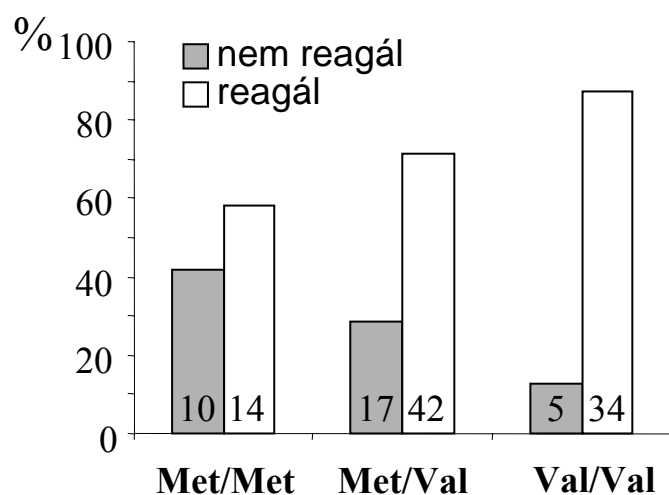
1.2. ADHD és genetikai rizikófaktorok

A korábbi tanulmányokkal szemben az eset-kontroll vizsgálatunkban mi nem találtunk asszociációt a DRD4-48bp valamint a DAT-40 bp VNTR és az ADHD között. Ez a negatív eredmény nem meglepő, hiszen a legújabb metaanalízis, mely a dopamin transzporter gén polimorfizmust vizsgálja, sem az európai sem az ázsiai populációban nem talált szignifikáns bizonyítékot az ADHD etiológiája és a DAT-40 bp VNTR között (Li és mtsai., 2006). A COMT Val158Met polimorfizmust illetően az első családokat vizsgáló asszociációs analízis szerint (Eisenberg és mtsai., 1999) a Val-allél preferenciális átadását mutatta ki ADHD-ban, de ezt a további tanulmányok nem tudták bizonyítani (Cheuk & Wong, 2006, metaanalízis).

Saját eredményeink megerősítik a COMT Val158Met SNP Val alléljának pozitív asszociációját az ADHD-val. Ez az eredmény felveti azt a lehetőséget, hogy a COMT Val158Met polimorfizmus fontos lehet bizonyos PFL-hez kapcsolódó ADHD-s

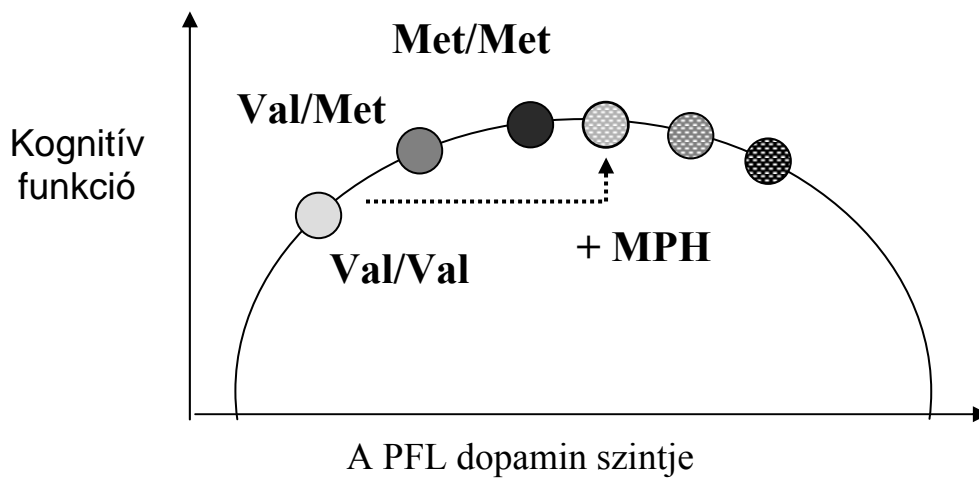
tünetek kialakulásában. A COMT Val158Met polimorfizmust sokan összefüggésbe hozták különböző kognitív funkciókkal (Malhotra és mtsai., 2002). Egan és mtsai. (2001) azt találták, hogy az alacsony aktivitással járó Met-allél összefügg a WCST-ben nyújtott jobb teljesítménnyel. Mattay és mtsai. (2003) ezzel összhangban azt találta, hogy a Val/Val genotípusúak rosszabbul teljesítenek egy munkamemória feladatban, de amfetamin adása után ez a PFL-hez kapcsolt funkció jelentősen javult ennél a csoportnál.

Saját eredményeink is megerősítik ezt az összefüggést, hiszen azok az ADHD-s gyermekek, akiknek minimum egy Val-alléljük van, jobban reagáltak a metilfenidát kezelésre. Míg a Met/Met csoportban csak 58,3%, és a Val/Met csoportban 71,2%, addig a Val/Val csoportban 82,7% volt azoknak a fiataloknak a száma, akik szignifikáns javulást mutattak az ADHD tünetek terén metilfenidát kezelés során (ld. 14. ábra)



14. ábra Az egyes genotípus csoportok metilfenidátra való reakciója ADHD-ban. Az oszlopokban az adott csoportok esetszáma van feltüntetve

Ez összefüggésben áll azzal a modellel, mely a kognitív funkciókat és a dopamin szintet egy fordított U-alakú korrelációban ábrázolja (15. ábra) (Tunbridge, Harrison & Weinberger 2006).



15. ábra. A kognitív funkciók és a PFL dopamin szintjének korrelációja. Világosszürke körök a Val/Val genotípust, sötét körök a Val/Met genotípust, fekete körök a Met/Met genotípust ábrázolják. A pontozott körök azok, melyek metilfenidát (MPH) kezelésre elmozdulnak

Eszerint a magas aktivitással járó Val/Val csoportban alacsonyabb, és így kevésbé optimális a dopamin szint, mely egy dopamin transzporter blokkoló szerrel optimálissá tehető (15. ábra). A Met/Met csoportban viszont eleve magasabb a PFL dopamin szintje, így a medikáció hatására rosszabbul teljesítenek végrehajtó funkciókat mérő feladatokban. Máig csak Tahir és mtsai. (2000) számoltak be egy asszociáció elemzésről a metilfenidát reakció és a COMT Val158Met között, nem szignifikáns eredménnyel, de ők csak 72 gyermeket vizsgáltak, mely kevésnek mondható egy ilyen jellegű analízishez.

Természetesen egy független vizsgálat is szükségeltetik eredményeink megerősítéséhez, hogy kiderüljön, a COMT Val158Met polimorfizmus mennyire fontos szerepet játszhat az ADHD frontostriatális rendszerhez kapcsolódó kognitív funkciók és tünetek terén.

Volkow és munkatársai (2004) egészséges embereken elvégzett kísérletben a metilfenidát hatását vizsgálta a dopamin felszabadulásra vonatkozóan. A PET kísérletben az alanyok kétszer kaptak metilfenidátot, egyszer nyugalmi pozícióban, egyszer pedig egy bonyolult matematikai feladat alatt, amiért jutalom is járt. A matematikai feladat alatt (de a nyugalmi helyzetben nem) dopamin szabadult fel a

striátumban. Az elegáns kísérlet nemcsak azt bizonyította be, hogy a metilfenidát a dopamin felszabadulását okozza, hanem azt is, hogy ezt a figyelmi és végrehajtó rendszer aktivitása alatt teszi. Ez a kísérlet közvetetten az ADHD hipodopaminerg hipotézisét támogatja, ha feltételezzük, hogy a klinikai populáción is hasonló hatása van a metilfenidátnak. Saját eredményünk, mely a COMT Val/Val genotípusának (alacsonyabb dopaminszint) és a metilfenidát pozitív hatásának a kapcsolatát találta, megerősíteni látszik az ADHD hipodopaminerg hipotézisét.

2. A TS és az ADHD neuropszichológiai sajátosságai

A szindrómákra specifikus, illetve közös neuropszichológiai jellegzetességek keresésének célja az volt, hogy a kategorikus csoportok helyett közti- (endo-) fenotípusokat találjunk, melyeken a genetikai és biológiai rizikó faktorok hatása könnyebben mérhető. A közös neuropszichológiai jellegzetességek alapja a feltételezett közös frontostriatális funkciózavar (Bradshaw, 2001; Leckman, 2002; Leckman és mtsai., 1989,1999), melynek következtében specifikus végrehajtó diszfunkcióval találkozhatunk. Hipotézisünk az volt, hogy találunk átfedést a két szindróma kognitív funkciói között, hiszen a gyakori együtt járás, a közös neuroanatómia érintettség a közös etiológiai faktorok lehetőségét is felveti. Ezen kívül kíváncsiak voltunk arra, hogy van-e olyan neuropszichológiai mutató mely mentén elkülöníthető a két szindróma, hiszen a fenotípus mégis nagymértékben különbözik. Az esetleges neuropszichológiai különbség az eltérő agyi területek szerepét feltételezné a két szindrómában. A PFL neuropszichológiai vizsgálata azonban nehézségeket is felvet, különösen akkor, ha fejlődési zavarról van szó, hiszen az csak a serdülőkor végére éri el teljes strukturális és funkcionális érettségét. A témában megjelent szakirodalmi eredmények ellentmondásosságának az oka leginkább metodológiai problémákban keresendő, ezért ezek kiküszöbölésére gondosan kontrolláltuk a vizsgált populációt. A csoportok sem nemben, sem intellektuális teljesítményben, sem korban nem tértek el egymástól. A klinikai csoportokban a TS-val szintén gyakran előforduló OCD-s eseteket kizártuk a vizsgálatból, és a csoportok nem részesültek gyógyszeres kezelésben a tesztek felvételekor. Mivel ezekhez a gyermekkori zavarokhoz gyakran tanulási problémák is társulnak, ezt is számításba vettük az elemzéskor. A tanulási zavar aránya a legnagyobb mértékben az ADHD-s csoportban és a TS-ADHD-s csoportban jelentkezett. Az ADHD-s csoportnak

majdnem a fele mutatott valamilyen tanulási problémát, mely szignifikánsan nem különbözött az egyes szubtípusokban. A tanulási zavar és kognitív funkciók kapcsolatára vonatkozó szakirodalomban szintén heterogének az eredmények, hiszen nem mindegy, hogy milyen kognitív domain-t vizsgálunk. Egyes tesztekkel és funkciókkal szorosan, másokkal egyáltalán nem függ össze a tanulási zavar. Egy metaanalízis szerint (Willcutt és mtsai., 2005) az ADHD-ban széleskörben használt, tervezéssel, munkamemóriával, hipotézisalkotással, váltással, figyelmi funkciókkal és viselkedéses gátlással kapcsolatos tesztek által mért diszfunkció teljesen független az intellektustól, komorbid zavaroktól és a tanulási nehézségektől.

Kiemelendő az a tény, hogy az egyes tanulási zavarok komorbiditása szignifikánsan magasabb számban fordul elő ADHD-ban, mint TS-ban. Ez mindenképpen az eltérő neurobiológiai folyamatok fennállását feltételezi a két szindróma között, és felveti a komplex, főleg domináns féltekei funkciók (pl. olvasáshoz kapcsolódó fonológiai és vizuális percepciók) érintettségének szerepét is az ADHD egyes eseteiben.

A teljes mintán végzett elemzés szerint az egyes végrehajtó funkciók mentén az alábbi különbséget találtunk a vizsgált csoportok között:

Inhibíció

A Stroop feladat a kognitív pszichológiában kedvelt eljárás az automatikus és a kontrollált (szándékvezérelt) folyamatok ütközésének vizsgálatára. Maga a Stroop hatás tulajdonképpen azt jelenti, hogy a szándékos figyelem fenntartása sikertelen és zavart szenved az automatikusan feldolgozott (olvasás), de a feladat teljesítése (színmegnevezés) szempontjából viszont irreleváns információ elnyomása érdekében. Az inhibíció, vagyis az irreleváns ingerek gátlása terén, melyet a Stroop teszt azonos elnevezésű mutatója segítségével mértünk meg, a TS+ADHD-s csoport teljesített a legrosszabbul és a tiszta TS csoport is sokkal nehezebben birkózott meg ezzel a feladattal, mint a kontroll csoport. A tiszta ADHD-s csoportban nem okozott problémát az irreleváns ingerek gátlása, bár a tünetek (figyelemzavar és impulzivitás) természetéből adódóan joggal várhatnánk a szándékos figyelem fenntartásának és kognitív gátlásnak a zavarát a szindrómában. Eredményeink azt bizonyítják, hogy ilyen rövid távon ez ADHD-ban nem jelentkezik. A TS-ban felmerülő gátlási zavar hipotézise természetesen nem új keletű a szakirodalomban, bár az ezt vizsgáló tanulmányok eredményei nem egységesek (ld. 3. táblázat). A tünetek természetéből

adódóan jogos lehet a következtetés, hogy a tünetekkel megjelenő gátlászavarral (tic-ek visszatartásának a képtelensége) együtt kognitív szinten is megjelenik hasonló probléma. Azonban felmerül annak is a lehetősége, hogy a komorbid kondíciók, és a tünetek súlyossága befolyásolja az eredményeket. Saját vizsgálatunkban azt találtuk, hogy míg ADHD-ban egyáltalán nem beszélhetünk kognitív inhibíciós zavarról, a TS+ADHD-s csoport szignifikánsan rosszabbul teljesített, mint a kontroll csoport. Ezek az eredmények megegyeznek Ozonoff és munkatársai (1998) tanulmányával, akik egy gátlási feladatban azt találták, hogy míg TS-ban önmagában nincs, de komorbid ADHD-val illetve OCD-vel társulva már fellelhető az inhibitorikus rendszer diszfunkcionális működése, amely összefüggött a tic tünetek súlyosságával is. Jelen dolgozatban mi erre vonatkozó bizonyítékot nem találtunk, vagyis a motoros és a vokális tic-ek tünete súlyossága nem befolyásolta a Stroop teszt által mért gátlási képességet. ADHD-ban sem találtunk teljesítménybeli különbséget az egyes szubtípusok között, és a kognitív gátlási képességre a tünetek súlyosságának sem volt hatása. Természetesen a gátlási képesség nem egy egységes domain (Kipp, 2005), saját vizsgálatunk csak a kognitív inhibíciót mérte, míg valószínűbb, hogy a gátlás más aspektusai, mint pl. a motoros inhibíció zavara sokkal közelebb áll a TS fenomenológiájához.

Funkcionális vizsgálatok (Adleman mtsai., 2002; Bush, Luu, & Posner, 2000; Carter, Mintun, & Cohen, 1995; Pardo mtsai., 1990; Peterson mtsai., 1999) szerint, a kognitív inhibíciót mérő feladatokban a PFL mediális kérgé, különösen az anterior cingulum vesz részt, míg a motoros gátlási feladatokban inkább a frontostriatális rendszer másik részét képező bazális ganglionok vesznek részt (Mink, 1998; Gronewegen, Wright & Beijer, 1996), melyhez szorosan kapcsolódik az is, hogy a striatális rendszer ventrális részének a zavara felelős a tic-ek felszabadulásáért illetve az OCD-ben is látható rituális viselkedésért (Wichmann & DeLong, 1997; Graybiel, 1988).

ADHD-ban csak akkor találunk diszfunkciót a kognitív gátlást mérő feladatban, ha TS is jelen volt. A tiszta ADHD csoport gyakorlatilag a kontroll csoporthoz hasonló teljesítményt mutatott. Ezzel kapcsolatban eredményeink nem erősítik meg Barkley és munkatársai (1997) hipotézisét, miszerint a válaszgátlás szerepe mind viselkedés mind kognitív szinten meghatározó jelleggel bír ADHD-ban. A legújabb vizsgálatokat összefoglaló metaanalízisek szerint (Homack & Riccio, 2004; Van Mourik, Oosterlaan, & Sergeant, 2005) az ADHD-t nem lehet pozitív összefüggésbe hozni a Stroop teszt kognitív gátlási mutatójával, vagyis a heterogén eredmények ellenére

nincs ilyen jellegű végrehajtó deficit ADHD-ban. Mint ahogy a TS esetében is említettem, jelen értekezés a gátlási funkciók csak ezen aspektusát tárgyalja, és nem tér ki a viselkedéssel kapcsolatos motoros gátlás vizsgálatára. Az ADHD-ban feltételezett központi válaszgátlási zavar is úgy tűnik az utóbbival függ inkább össze (Lansbergen, Kenemans & Engeland, 2007; Aron & Poldrack, 2005). Mindenesetre az figyelemfelkeltő, hogy az ADHD és a TS között itt mindenképpen látszik egy markáns különbség, hiszen a TS csoport teljesítménye, ha nem is szignifikánsan, de jelentősen eltér a kontrollétól, mely feltételezi a PFL mediális részének nagyobb szerepét a szindrómában. Ezt erősíti meg egy közelmúltban publikált tanulmány, mely 66 TS-ban szenvedő gyermek és felnőtt valamint 70 egészséges alany Stroop feladat alatti agyi véráramlását és az életkorral való összefüggését hasonlította össze egy fMRI vizsgálatban (Marsh és mtsai., 2007). Eredményeik alapján az életkor előrehaladtával a TS-ban szenvedő embereknek nem csökken a ventrális PFL és az ACC aktivitása, mint az egészséges kontroll személyeknek, ráadásul a bilaterálisan talált magasabb frontostriális aktivitás a rosszabb teljesítménnyel függött össze. Ezt egyfajta kompenzációs mechanizmussal magyarázták, mely az érintett területek anatómiai és funkcionális működésének a zavarával függ össze.

Ha kontrolláljuk a tanulási zavart is, nagyon hasonló képet kapunk: ADHD-ban egyáltalán nem látunk deficitet az irreleváns ingerek gátlásában és TS-ban továbbá is csak tendenciózus különbség látható a kontroll csoporthoz viszonyítva. Egyedüli különbség az, hogy a statisztikailag szignifikánsan rosszabb teljesítmény a TS+ADHD csoportban csak tendenciózussá enyhült. Fontos eredménynek tartjuk, hogy az eddig klinikai gyakorlatban használt Stroop teszt Interferencia mutatója az ADHD neuropszichológiai diagnosztikájában csak a TS-val együtt jelez diszfunkciót, és nem hagyhatjuk figyelmen kívül azt sem, hogy a tanulási zavar hatásait minden esetben számításba kell venni.

Munkamemória

A rövid távú memória feladatban (számismétlés oda) TS-ban csak akkor láttunk rövidebb memória terjedelmet, ha ADHD is állt mellette, ez a különbség azonban a tanulási zavar kontrollálása után eltűnt. Az ADHD-s csoport viszont szignifikánsan rosszabbul teljesített ebben a feladatban még akkor is, amikor a tanulási zavaros gyerekek adatait kivettük az elemzésből. A munkamemória feladatban (számismétlés vissza) is rosszabb teljesítményt mutatott a tiszta ADHD-s csoport, viszont a

komorbid TS+ADHD már nem. A munkamemória terjedelmét tekintve határozott különbség bontakozott ki az ADHD és a TS csoportok között, hiszen az ADHD-sok a tiszta TS csoporttól is szignifikánsan rosszabbul teljesítettek. Ezek az eredmények megerősítik azt a hipotézist, miszerint az ADHD egyik endofenotípusa a munkamemória deficit lenne (Castellanos & Tannock, 2002), vagyis a szindrómához szorosan kapcsolódik az információ fenntartásának és újrászervezésének zavara. Ez összefügg azzal a ténnyel is, hogy az ADHD hátterében katecholamin diszregulációról van szó, hiszen a dopamin és a noradrenalin modulálja a PFL-hez kötött munkamemória és más „on-line” információfeldolgozó folyamatokat (Jennings, van der Veen & Meltzer, 2006; Wager & Smith, 2003, Goldman-Rakic, 1987; Fuster, 1995 Ellis & Nathan, 2001). A munkamemória nagyon fontos szerepe az, hogy a komplex kognitív funkcióknak alapvető hátteret nyújt azzal, hogy minden információfeldolgozási folyamatban rövid ideig aktívan tartja, és azonnali hozzáférést biztosít az aktuális információhoz. A munkaemlékezet terjedelme két éves korban kettő, öt éves korban négy, kilenc éves korban pedig hat egység (Dempster, 1981); összehasonlításképpen az átlagos emlékezeti terjedelem felnőtteknél 7+/-2, vagyis az aktuális kapacitása nő az életkorral. ADHD-s gyermekekben úgy tűnik ez a kapacitás a kortársakhoz képest sokkal rövidebb, vagyis az információ mennyisége, amellyel egyszerre képesek műveleteket végezni, korlátozott. Az ADHD és a munkamemória deficit kapcsolatát vizsgáló metaanalízis 26 tanulmány eredményeit összegzi (Martinussen és mtsai., 2005). A kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy a különböző modalitásokban (verbális és téri-vizuális), mind a rövid távú tárolás, mind a munkamemória sérült, és ez a sérülés független a komorbid tanulási zavartól. A rövid távú-, illetve munka-memória és a metilfenidát kapcsolatát vizsgáló tanulmány szerint (Bedard és mtsai., 2007) az MPH jótékony hatással van a munkamemória egyes elemeire, különösen a vizuális-téri munkamemóriára. Mivel számos munkaemlékezet feladatban sikerült bizonyítani (Gathercole, 1998), hogy a munkamemória terjedelme összefügg a tervezés, problémamegoldás feladatokkal, feltételezhetjük, hogy ezek az intellektustól független funkciók is diszfunkcionálisan működnek a szindrómában.

TS-ban nem találtunk bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a PFL dorzolaterális részéhez kapcsolt munkaemlékezet funkciók károsodnának. Ezek az eredmények megegyeznek a szakirodalmi adatokkal, miszerint tiszta TS-ban nem fordul elő munkamemória deficit (Verté és mtsai., 2005, 2006; Crawford és mtsai., 2005). Az

emlékezet más rendszereinek a vizsgálata azonban felmerült a szindrómában, hiszen a bazális ganglionok sérüléseinek következtében megfigyelték az implicit memória zavarát Huntington chorea-ban és Parkinson betegségben (Knowlton és mtsai., 1996), amellett, hogy az explicit memória megtartott volt. Ezt a disszociációt erősíti meg egy korábbi, kórházunkban végzett vizsgálat is TS-ban (Kéri és mtsai., 2002) mely az explicit memória medio-temporális (dorzális) pályáinak érintetlensége mellett felveti az implicit memória és a hozzá kapcsolt ventrális (kortiko-striatális) rendszerek zavarát.

Kognitív flexibilitás

A kognitív flexibilitás mérésére szolgáló WCST mutatói TS-ban gyakorlatilag egyáltalán nem jeleztek diszfunkciót, mely a gondolkodás rugalmasságát, a kategóriák egymás közötti váltásának képességét, a problémamegoldás, tervezés és a stratégikus döntéshozatal érintetlenségét jelzik. A szakirodalmi adatok többsége (Bornstein, 1991; Ozonoff & Jensen, 1999) is kevés bizonyítékot talált arra vonatkozólag, hogy a főleg dorzolaterális PFL-hez kötött funkciók zavara konzisztensen fennálna tiszta TS-ban.

A WCST próbák száma mutató azt jelzi, hogy a feladat alatt hány próbát kellett felhasználnia az egyénnek. 128 próbálkozása van arra, hogy a hat kategóriát (hatvan próba) rugalmasan megoldja, így nyilvánvalóan a kevesebb próbálkozás a jobb teljesítményt jelzi. Egyedül az ADHD-s csoport mutatott szignifikánsan rosszabb teljesítményt az egészséges kontrollhoz képest, átlagosan 117 próbálkozás alatt jutottak el a feladat végére. Ez a különbség a tanulási zavar kontrollálása után eltűnt, mely felveti azt a hipotézist, hogy a szakirodalmi adatokkal ellentétben, önmagában az ADHD-val nem jár a stratégikus döntéshozatalt érintő deficit, legalábbis ebben a feladatban nem. Sem a TS-ban, sem az ADHD-ban mért tünet súlyosság nem befolyásolta ezeket az eredményeket és az ADHD szubtípusai mentén sem találhatunk különbséget ebben a mutatóban. A szakirodalomban heterogén eredményeket láthatunk a WCST-vel kapcsolatban, de a tanulmányok többségénél nem esett szó arról, hogy kontrollálták volna az esetleges tanulási zavart.

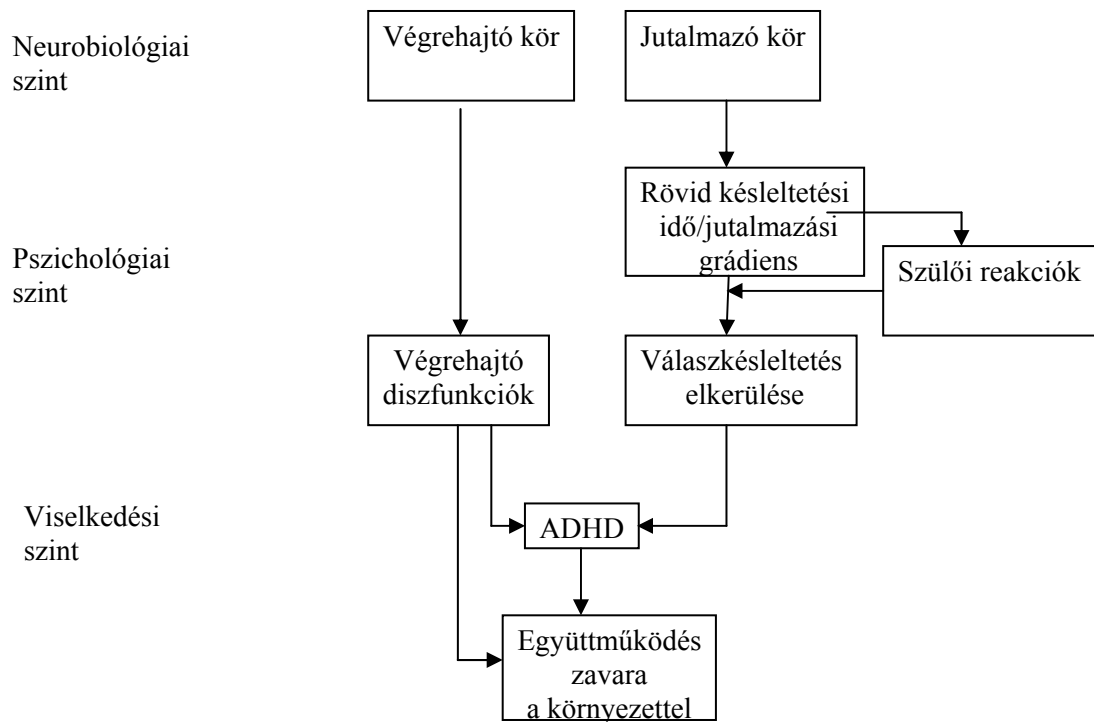
A WCST perszeveratív hibák mutatója a gondolkodás rugalmasságán belül a váltási képességet méri, vagyis, hogy az egyén az egyes már megtanult kategória után képes-e az újat felismerni és elsajátítani. Az erőteljes perszeveráció oka a végrehajtott funkciók merevsége, az alkalmazkodás hiánya a feladat változásához. Ennél a

próbánál az ADHD-s és a TS+ADHD-s csoport mutatott szignifikánsan rosszabb értékeket, bár ez a különbség a tanulási zavar kontrollálása után szintén eltűnt. Erre vonatkozólag csak akkor talált egy tanulmány diszfunkciót TS-ban, ha a szindróma súlyos OCD-s tünetekkel is együtt járt, bár ebben a vizsgálatban nem szerepelt egészséges kontroll csoport (Bornstein, 1991). ADHD-ban a legújabb metaanalízis szerint (Willcutt és mtsai., 2005) a WCST perszeveratív hiba mutatója a végrehajtó funkciók közül kevésbé volt összefüggésbe hozható a szindrómával, tehát ez a váltási funkció az ADHD elsődleges neuropszichológiai deficitjében kisebb szerepet játszik. Saját vizsgálatunkban a perszeveratív hibák sem mutattak összefüggést a szindrómák tünete súlyosságával és az ADHD szubtípusaival.

A WCST befejezett kategóriák mutatója egy komplex mutató, mely sok végrehajtó funkció együttes használatát feltételezi, mint figyelmi fókusz, kategorizáció, váltás, nem rutin cselekvések átlátása, szintézise, hibafelismerés, válaszmonitorozás. Ebben a mutatóban is csak az ADHD-s csoport mutatott diszfunkciót, ami a tanulási zavar kontrollálása után eltűnt. Feltételezzük, hogy a gondolkodási rugalmasság igazából csak akkor okoz szignifikáns problémát az ADHD-n belül, ha tanulási zavar is társul mellé. Ez megegyezik Jakobson & Kikas (2007) hipotézisével, akik a tanulási zavarok hatásait vizsgálták ADHD-ban a motoros készségek és a kognitív funkcionálás területén. A motoros készségeket nem, de a kognitív funkciókat jelentős mértékben befolyásolta a komorbid tanulási zavar, hiszen megnő a valószínűsége annak, hogy az agy más területei (nemcsak a PFL feldolgozókörei) is diszfunkcionálisan működnek. Felmerül az a lehetőség is, hogy a komorbiditások száma az, ami meghatározza funkciózavar súlyosságát. Ezzel kapcsolatban Crawford, Kaplan & Dewey (2006) végzett el egy vizsgálatot, akik arra a következtetésre jutottak, hogy minél több zavar volt egyszerre jelen az ADHD mellett, annál súlyosabb volt a végrehajtó diszfunkció. A WCST másik két általunk vizsgált mutatója, a szabálykiesés és az első kategóriához szükséges próbák száma közül egyik sem különböztette meg egymástól a csoportokat. A szabálykiesés mutatójában talált negatív eredmény abból a szempontból érdekes, hogy ADHD-ban szignifikáns problémát jelent a viselkedésben megjelenő szabálytartási nehézség, azonban ez kognitív szinten, és a viszonylag rövid ideig tartó feladathelyzetben nem nyilvánult meg. Az első kategóriához szükséges próbák száma mutató azt a képességet méri, hogy milyen gyorsan jönnek rá az első szabályra az alanyok a feladat elején. Ez az egyetlen mutató a végrehajtó tesztek közül, mellyel az ADHD-RS hiperaktivitás mutatója korrelált, még hozzá pozitívan. Ez azt jelenti, hogy

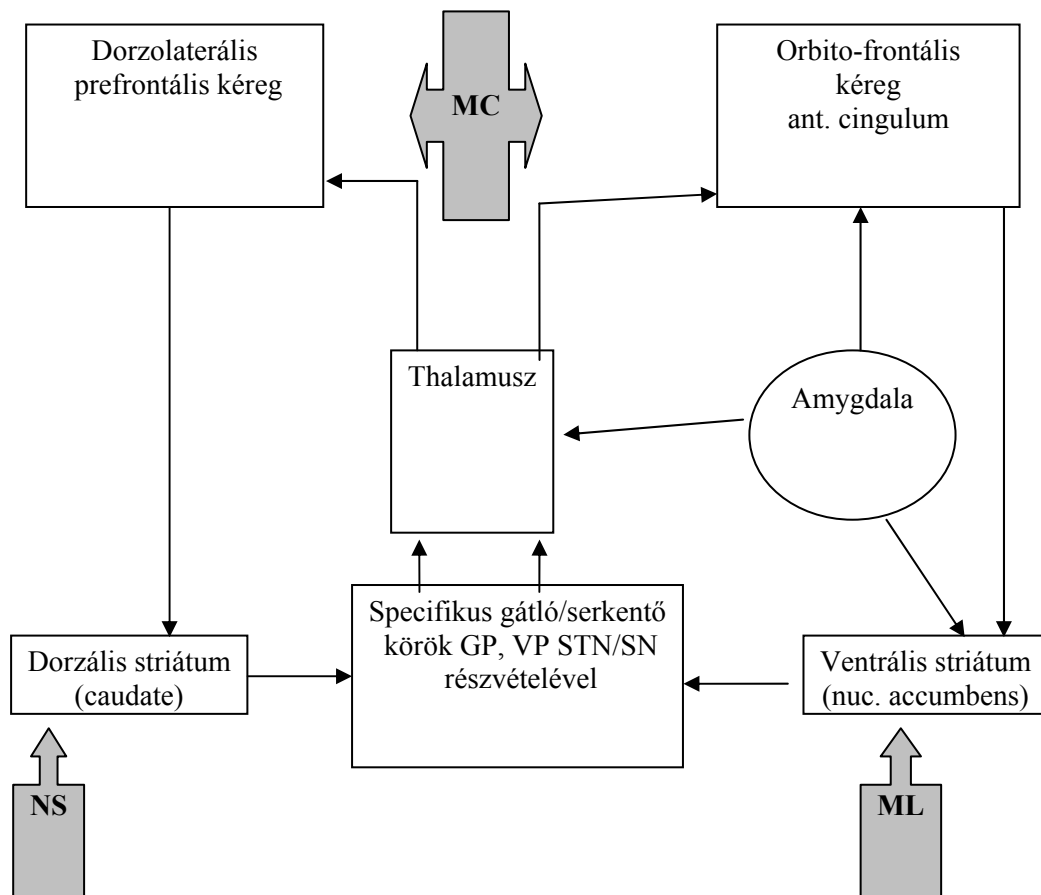
minél súlyosabbak a hiperaktív tünetei egy gyermeknek, annál gyorsabban rájön a szabályra, azonban mivel más mutatóval ez nem korrelál (befejezett kategóriák, próbák száma) ez a gyorsaság és jobb teljesítmény csak a teszt elején jelenik meg. Valószínűsíthető, hogy más faktorok, mint a türelmetlenség, motivációs problémák, figyelmetlenség, stb. játszanak abban szerepet, hogy a teszt végére jelentős teljesítményromlást látunk. A motivációs problémákkal és türelmetlenséggel kapcsolatban felmerül a bevezetőben említett, de még empirikusan kevésbé bizonyított késleltetés zavara hipotézis, mely az ADHD egyik újabb endofenotípusa lenne (Solanto és mtsai., 2001, Sonuga-Barke, 2002). Gyakorlatilag a jutalmazási rendszer specifikus zavaráról van szó, mely felelőssé tehető a késleltetési képtelenségért.

Az ADHD endofenotípusaival kapcsolatban Sonuga-Barke (2003) egy összefoglaló tanulmányában megpróbálja modellálni és összegezni az ADHD háttérében álló neurológiai, neuropszichológiai és viselkedéses faktorokat. Olyan modell ez, amely megmutatja, hogy hogyan lehetne a szindróma heterogenitása ellenére illusztrálni ezeket a faktorokat (16. ábra). Ezek a pszichológiai folyamatok a frontális lebeny funkcionálisan elkülönült, de konceptuálisan összekapcsolt frontostriatális (dorzolaterális vs. orbitális-mediális-ventrális) köreihez kapcsolódnak. A modell alapjául a feltételezett végrehajtó funkciózavar és a sokszor ezzel szembe állított motivációs hipotézis (késleltetési képtelenség) integrációja szolgál. Ebben a hipotézisben rendkívül nagy jelentősége van bizonyos kulturális faktoroknak és a közvetlen környezetnek (szülők, tanárok), de ezek ADHD-ra gyakorolt hatásnak modellszerű kidolgozása még várat.



16.ábra Az ADHD kétutas modellje: a bal oldali út az ADHD-t mint végrehajtó funkciózavart, a jobb oldali pedig mint a jutalmazási és a motivációs rendszer zavarát mutatja be (Sonuga-Barke alapján)

Mint ahogy az a 16. ábrán látszik, Sonuga-Barke (2002) feltételezi, hogy ez a két, eddig egymásnak kissé ellentmondó hipotézis nem zárja ki egymást, mindkettő jelen lehet a szindrómában, és bármelyik fennállása okozhatja a tünetcsoportot. A legtöbb, ADHD-val kapcsolatos tanulmány sajnos nem tesztelte ezt a modellt, hiszen általában csak egy aspektust vizsgáltak, de egy nem régiben megjelent vizsgálat (Solanto, 2002) eredménye szerint bebizonyosodott, hogy a két út (végrehajtó diszfunkció és késleltetés elkerülése) független egymástól. Továbbá a két feladat teljesítményének kombinációja 90%-ban bejósolta az ADHD diagnózist.



17.ábra: A végrehajtó funkciók és a jutalmazási rendszer összefüggései a dorzális és a ventrális striatális körökkel, és a kapcsolódó három fő dopamin rendszerrel. GP= globus pallidus, VP= ventrális pallidum, STN= nucleus subthalamicus, SN= substantia nigra. Dopamin rendszerek (besötétített nyilak) MC= mezo-kortikális, ML=mezo-limbikus, NS= nigro-striatális. (Sonuga-Barke alapján).

Sonuga-Barke (2003) ezt a „kétutas” hipotézist neurobiológiai alapokra is helyezi. A 17. ábrán egy leegyszerűsített sematikus modellt rajzol fel ennek szemléltetésére. Az ábrán a bal oldali kör reprezentálja a végrehajtó funkciók szerepét a viselkedés és gondolkodás szervezésében, a jobb oldali kör pedig a jutalmazási rendszeren keresztül a motivációt szabályozza. Bár a két frontostriatális kör funkcionálisan elkülönül, hasonló neuroanatómiai és neurokémiai elemeket osztanak meg egymással. Mindkét körben gátló (GABA) és serkentő (glutamát) utak is vannak, melyek a működést szabályozzák, és a thalamusz különböző magcsoportjain kapcsolódnak át. Ezen kívül,

a ventrális körben az amygdala - melynek a jutalmazási rendszerben betöltött szerepe nem kérdéses (Baxter & Murray, 2002) - is fontos résztvevő.

Ez a „kétutas” modell az ADHD endofenotípusát a motivációs és a kognitív aspektusok disszociációjaként mutatja be, megoldást kínálva az irodalomban olvasható számos ellentmondásra. A hipotézis bizonyítása még folyamatban van, de mindenképpen egy átfogó és integratív modellt várhatunk, mely magyarázatot adhat az ADHD vitás kérdéseire.

Zárógondolatként ehhez kapcsolódóan hívnám fel a figyelmet egy hasonló szemléletváltásra, mely a hagyományos medikális gondolkodással szemben álló új neuro-ökológiai szempontra mutat rá. A bizonyos kórképeket vizsgáló kutatások tipikusan a maladaptív folyamatokra fókuszálnak az adaptív helyett, és nem vizsgálják a kompenzációs stratégiákat, pedig egy ilyen új fókusz nemcsak az idegrendszer plaszticitását vizsgáló kutatások, hanem a gyakorlati medicina szempontjából is sok információt hordozna. Ennek legpregnánsabb példája az olvasási nehézségekkel foglalkozó irodalomból származik: ma már számtalan bizonyítéka van annak, hogy az olvasási nehézségeket az egyének különböző stratégiákkal kompenzálják (Walczyk, 1995; Nation & Snowling, 1998). Néhány vizsgálat az ADHD-ban is beszámol ilyen kompenzációs stratégiáról: Schweitzer és munkatársai (2000) egy PET vizsgálat során azt az eredményt kapták, hogy míg az egészséges kontrollok egy munkamemória feladat alatt az agy frontális és temporális területeit használják, addig ADHD-ban az occipitális régió vérrellátása is szignifikánsan megnövekedett. Viselkedéses szinten is láthatunk kompenzációt, példa erre Borger és Van der Meere (2000) vizsgálata: egy figyelmi feladatban az ADHD-s gyerekeknél nagyon magas volt a feladaton kívüli viselkedés, vagyis amikor nem az ingerekre koncentráltak. Közelebbről megvizsgálva kiderült, hogy ez a két stimulus közötti intervallum alatt volt a legmagasabb, vagyis a gyerekek időzítéssel próbálták kompenzálni a folyamatos koncentrációból adódó nehézségeiket.

TS-ban a kompenzációs stratégiák és kognitív funkciók kapcsolatára vonatkozóan gyakorlatilag nincs szakirodalmi adat, de jelen vizsgálat felveti azt a gondolatot, hogy vajon van-e összefüggés a kognitív gátlási funkciók érettsége és a tünetek szupressziójának képessége között.

Összefoglalásként megállapítható, hogy a TS tüneteit több kutatás (Mink, 2001; Leckman, 2002; Kéri és mtsai., 2002; Wichmann & DeLong, 1997; Graybiel, 1988) a

mediális PLF és a bazális ganglionok, vagyis a frontostriatális rendszer ventrális részéhez lokalizálja, melynek fokozott működése okozná a tic zavarokat. Ezt erősíti meg saját vizsgálatunk is, hiszen a DAT 3' VNTR 9-es allélja, mely összefüggést mutat a striátumban levő dopaminszinttel, eredményeink szerint kapcsolatban áll a tic tünetek súlyosságával. A TS és a kognitív gátlófunkciók működése közötti tendenciózus összefüggés is inkább ehhez a rendszerhez kapcsolja a szindrómát, hiszen az erre vonatkozó szakirodalmi adatok (Adleman mtsai., 2002; Bush, Luu, & Posner, 2000; Carter, Mintun, & Cohen, 1995; Pardo mtsai.,1990; Peterson mtsai., 1999) ezt a képességet is a PFL mediális-ventrális feldolgozóköréhez kötik. Az ADHD esetében nehéz bármilyen egyértelmű „locus”-t találni, hiszen nagyon heterogén tünetegyüttesről van szó, de eredményeink alapján a TS-val ellentétben a PFL dorzolaterális feldolgozókörének a zavarát és az ehhez kapcsolt munkaemlékezet deficit hipotézisét sikerült bizonyítanunk, mely mellett felmerült más kritikus endofenotípusok szerepe (késleltetés zavara, motivációs hipotézis) is ebben a szindrómában. Hogy ezek genetikai meghatározottsága milyen formát ölt, további kutatás tárgyát képezi, de eredményeink közvetetten megerősítik az ADHD hipodopaminerg hipotézisét, hiszen az általunk vizsgált dopamin polimorfizmusok közül a COMT Val allélja, mely feltételezeten a PFL-ben alacsonyabb dopamin szinttel jár, szoros összefüggést mutatott az ADHD-val.

Vizsgálatunk limitációi között meg kell említenünk azt, hogy a talált neuropszichológiai eltérések és genetikai rizikó faktorok kapcsolatának tanulmányozása az alacsony elemszám miatt elmaradt, de jövőbeli terveink között szerepel. Továbbá tervezzük a gátlás egyéb aspektusainak vizsgálatát mindkét szindrómában, hiszen jelen vizsgálat a kognitív gátlás képességét vizsgálva főleg különbségeket talált a két komorbid szindróma között és feltételezésünk, hogy a motoros inhibíció tekintetében közös sajátosságokat találunk TS-ban és ADHD-ban. A motoros gátlás mellett a téri-vizuális munkamemória és az ADHD motivációs hipotézisének a tesztelése is szerepel jövőbeli terveink között. Tiszta TS-ban markáns végrehajtó deficitet nem találtunk, de a komorbid állapotok mindenképpen befolyásolják a kognitív funkciókat, így megállapítható, hogy a TS végrehajtó diszfunkciójának az ADHD egy fontos rizikófaktoraként szerepel. A tanulási zavar kérdésében hiányossága a dolgozatnak, hogy nem áll rendelkezésre ennek dimenzionális mérése, vagyis nem számszerűsíthető a tanulási zavar mértéke. Ennek oka főleg az, hogy Magyarországon sajnos nincs erre vonatkozó egységes és

sztenderdizált teszt, így a klinikai és pedagógiai adatokból kellett kiindulnunk, és csak kategoriális csoportokat tudtunk felállítani.

Kiemelendő, hogy jelen vizsgálat a legnagyobb mértékben ügyelt a vizsgálati csoport kontrollálására, hiszen a szakirodalomban olvasható számos ellentmondás a kognitív diszfunkciók terén leginkább a metodológiai problémákból fakad. Ennek megfelelően életkorban, nemben és intellektusban is illesztettük a csoportokat, valamint gyógyszermentes állapotban végeztük el a neuropszichológiai tesztelést sztenderdizált körülmények között. Emellett gondosan kontrolláltuk a leggyakoribb komorbiditásokat, mint OCD, ASD és tanulási zavarok. Természetesen más komorbid állapotok (pl. magatartás zavar, szorongásos zavarok) kontrollálására is felmerült, de a szindrómák heterogenitása miatt túl sok csoport alakult volna alacsony elemszámokkal, mely lehetetlenné tette volna az eredmények értelmezését. A genetikai elemzés tekintetében terveink között szerepel, hogy nemcsak az egyes kandidáns gén- és allél gyakoriságokat, hanem génkombinációkat is vizsgálunk a jövőben. Emellett szeretnénk bevonni az asszociációs genetikai és neuropszichológiai elemzésbe egy gyermekkori OCD-s csoportot is, mely a másik leggyakoribb szindróma TS mellett.

VI. Összefoglalás

Jelen dolgozat a Tourette szindróma és a komorbid ADHD genetikai és neuropszichológiai sajátosságainak vizsgálatát tűzte ki céljául. A közös vizsgálat alapja a gyakori együttjárás, a feltételezett frontostriatális feldolgozókörök funkcionális és anatómiai érintettsége, valamint a katecholamin rendszerek diszregulációja. Ennek megfelelően kiválasztottunk három kandidáns dopamin polimorfizmust (DRD4 – 48 bp VNTR, DAT – 40 bp VNTR, COMT Val158Met) és három egymástól független végrehajtó funkciót mérő tesztet (Stroop teszt, Wisconsin Kártyaválogatási Teszt, Munkamemória terjedelem), melyek a prefrontális lebenyhez kapcsolt feldolgozókörök funkcióit (kognitív gátlás, kognitív flexibilitás, munkamemória) mérik. Hipotézisünk az volt, hogy ezeknél a szindrómáknál az egészséges kontroll csoporthoz képes eltéréseket találunk a dopamin polimorfizmusok allél- és genotípus gyakoriságában, illetve olyan mintázatot azonosíthatunk e kórképek hátterében a neuropszichológiai faktorok tekintetében, melyek a közös és eltérő agyi területek szerepére világítanak rá. Genetikai hipotézisünkre vonatkozó vizsgálatunkban 103 TS-ás, 173 ADHD-s és 284 egészséges kontroll személy vett részt. Eredményeink azt mutatták, hogy TS-ban a DAT – 40 bp VNTR 9-es allélja, mely feltehetően magasabb transzporter sűrűséggel függ össze a striátumban, pozitív asszociációt mutat a tic súlyossággal. ADHD-ban pedig a COMT Val158Met Val allélja, mely alacsonyabb dopamin szinttel függ össze a PFL-ben, nemcsak a diagnosztikus kategóriával, hanem a metilfenidátra való jobb reakcióval is összefüggésben állt, támogatva ezzel az ADHD hipodopaminerg hipotézisét. A neuropszichológiai endofenotípusok keresésére vonatkozó vizsgálatunkban kontrolláltuk a komorbid zavarokat, életkort, intellektust, nemet és gyógyszerhatásokat, így 164 gyermek adatait használtuk fel az analízisben. Többnyire különbségeket találtunk a két zavarban: tiszta TS-ban tendenciózusan rosszabb teljesítményt láttunk a kognitív gátlás képességében, mely felveti a PFL mediális-ventrális körének érintettségét. ADHD-ban egyértelműen a rövid távú- és munkamemória deficit zavarával találoztunk, mely független volt a komorbid állapotoktól. Ennek alapján az ADHD bizonyos tünetei inkább a PFL dorzolaterális részéhez lokalizálható, de a szindróma heterogenitása felveti a komplex neurobiológiai és pszichológiai modellek egyesítését, melyek a munkamemória deficit hipotézisén kívül a motivációt, jutalmazást és a gátlás más aspektusait is érintik.

Summary

The main purpose of these theses was to find specific genetic and neuropsychological features in child psychiatric disorders such as Tourette's syndrome and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The joint investigation of these two disorders is based on the high co-morbidity rates, the common prefrontal and basal ganglia (frontostriatal) pathology and dysregulation of dopamine neurotransmitter system. Three candidate polymorphisms of dopaminergic genes were chosen (DRD4 – 48 bp VNTR, DAT – 40 bp VNTR, COMT Val158Met). In addition, we selected three neuropsychological tests which measure distinct, independent executive functions (cognitive inhibition, cognitive flexibility and working memory) connected to the frontostriatal system. Our hypothesis was that differences exist in the genetic background of TS and ADHD, as well as in the neuropsychological features, which would apply to specific brain areas involved in these disorders. One hundred and three children diagnosed with TS, 173 children diagnosed with ADHD and 284 healthy controls participated in our genetic analysis. Our results show that the DAT – 40 bp VNTR 9-repeat variant, which connected with higher dopamine transporter density in the striatum, had a significant positive association with more severe symptoms in TS. In the ADHD group the high-activity Val-allele of the COMT Val158Met polymorphism, which plays an important role in cognitive functions connected to the prefrontal cortex, showed a significant association with the disorder itself and with good methylphenidate response. This result supports the hypodopaminergic hypothesis of ADHD. In our neuropsychological study, we carefully controlled for the co-morbid conditions, age, gender, intellectual ability and drug effects, therefore, we used the data of only 164 children in the analysis. A few differences have been detected in the executive profile of the two disorder: in pure TS there was a tendency toward cognitive disinhibition, which suggests the role of medial-ventral prefrontal circuits in the pathology of tic symptoms. In pure ADHD, there was a significant short term and working memory dysfunction, which was independent of co-morbid conditions, such as learning disorder. These functions are connected to the dorsolateral prefrontal circuits of the frontostriatal system, supporting the role of these brain areas in ADHD. However, the high heterogeneity of this disorder brings other complex neurobiological and psychological models into focus, which are based on motivational, and reward-dependent theories and other aspects of inhibition.

Irodalomjegyzék

Achenbach T. Manual of the child behavioral checklist. Department of Psychiatry University of Vermont, Burlington VT, 1991.

Adleman NE, Menon V, Blasey CM, White CD, Warsofsky IS, Glover GH, Reiss AL. (2002) A developmental fMRI study of the Stroop p color-word task. *Neuroimage*, 16(1):61-75.

Alexander GE. Anatomy of the basal ganglia and related motor structures. In: Watts RL, Koller WC. (eds), *Movement disorders: Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill, New York, 1997:73-83.

Alsobrook JP, Pauls DL. (2002) A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 159:291–296.

American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (1997) Practice Parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Amer Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(Supplement):85S-121S.

American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. American Psychiatric Association, Washington (DC), 1994.

Anderson GM, Cohen DJ. Neurobiology of neuropsychiatric disorders. In: Lewis M. (ed), *Child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook*, Baltimore: Williams & Wilkins, 2nd ed, 1996:30-38.

Antrop I, Roeyers H, Van Oost P & Buysse A. (2000) Stimulation seeking and hyperactivity in children with ADHD. *J. Child Psychol. Psychiatry* 41, 225-231.

Aron AR, Poldrack RA. (2005) The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11):1285-92.

Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. (1995) Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*, 65(3):1157-65.

Awh E, Gehring WJ. (1999) The anterior cingulate cortex lends a hand in response selection. *Nature Neuroscience*, 2(10):853-4.

Baddeley A, Hitch G. Working memory. In: Bower GA. (ed), *Recent advances in learning and motivation*. Academic Press, New York, 1974:47-90.

Baddeley A. *Az emberi emlékezet*. Osiris, Budapest, 2001.

Balazs J, Biro A, Dalnoki D, Lefkoics E, Tamas Z, Nagy P, Gadoros J. (2004) The Hungarian Adaptation of the M.I.N.I. KID. *Psychiatria Hungarica*, 19:358-364.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K, (2002) The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(2):279-89.

Barkley RA. (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD, *Psychological Bulletin*, 121, 65–94.

Barkley RA, Koplowitz S, Anderson T & McMurray MB. (1997) Sense of time in children with ADHD: effects of duration, distraction, and stimulant medication. *J Int Neuropsychol. Soc.* 3, 359-369.

Barnett R, Maruff P, Vance Luk ES, Costin JC, Pantelis C. (2001) Abnormal executive function in attention deficit hyperactivity disorder: the effect of stimulant medication and age on spatial working memory. *Psychol. Med*, 31: 1107-1115.

Barr CL, Wigg KG, Sandor P. (1999) Catechol-O-methyltransferase and Gilles de la Tourette syndrome. *Mol Psychiatry*, 4:492-495.

Baxter MG, Murray EA. (2002) The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci*, 3:563-73.

Bedard AC, Jain U, Johnson SH, Tannock R. (2007) Effects of methylphenidate on working memory components: influence of measurement. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(9):872-80.

Beitchman JH, Young AR (1997) Learning disorders with a special emphasis on reading disorders: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8): 1020-1032.

Bell JA, Fox N. (1992) The relation between frontal brain electrical activity and cognitive development during infancy. *Child Dev*, 63:1142-1163.

Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warburton R, Reed E. (1995) Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity, *Arch Gen Psychiatry*, 52: 464-470

Bishop DVM, Aamodt-Leeper G, Creswell C, McGurk R, Skuse DH. (2001) Individual differences in cognitive planning on the Tower of Hanoi Task: Neuropsychological maturity or measurement error. *J Child Psychol Psychiatry*, 42:551-555.

Boghossian-Sell L, Comings DE, Overhauser J. (1996) Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: Identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am J HumGenet*, 59:999–1005.

Boone KB, Ananth J, Philpott L, Kaur A, Djenderedjian A. (1991) Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder *Neuropsychiatry. Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 4: 96-109.

- Boor K, Ronai Z, Nemoda Z, Gaszner P, Sasvari-Szekely M, Guttman A, Kalasz H. (2002) Noninvasive genotyping of dopamine receptor D4 (DRD4) using nanograms of DNA from substance-dependent patients. *Curr Med Chem*, 9(8):793-7.
- Borger N, Van der Meere JJ. (2000) Visual behavior of ADHD children during an attention test: an almost forgotten variable. *J Child Psychol Psychiatr*, 35:588-96.
- Bornstein R A. (1990) Neuropsychological performance in children with Tourette's syndrome. *Psychiatry Research*, 33(1):73-81.
- Bornstein RA, Baker GB, Bazylewich, T, Douglass, A B. (1991) Tourette syndrome and neuropsychological performance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84(3):212-6.
- Bradshaw JL. (2001) *Developmental Disorders of the Frontostriatal System Neuropsychological, Neuropsychiatric and Evolutionary Perspectives Brain Damage, Behaviora and Cognition Series*, Psychology Press, Philadelphia.
- Brand N, Geenen R, Oudenhoven M, Lindenborn B, van der Ree A, Cohen-Kettenis P, Buitelaar JK. (2002) Brief report: cognitive functioning in children with Tourette's syndrome with and without comorbid ADHD. *Journal of Pediatric Psychology*, 27(2):203-8.
- Brocki KC, Bohling G. (2004) Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. *Dev Neurosci*, 26: 571-593.
- Brooks DJ. Basal ganglia function during normal and parkinsonian movement PET activation studies. In: Battistin L, Scarlato G, Caraceni T, Ruggieri S. (eds), *Advances in Neurology*. Lippicott-Raven (Vol. 69.), Philadelphia,1996:433-441.
- Brown P, Marsden CD. (1998) What do the basal ganglia do? *The Lancet*, 351:1801-1804.
- Bush G, Luu P, Posner M.I. (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215-222.
- Carter CS, Mintun M, Cohen JD (1995) Interference and facilitation effects during selective attention: An H2 150 PET study of Stroop Test performance. *Neuroimage*, 2:264-272.
- Casey BJ., Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Shubert AB, Vauss YC, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Rapoport JL. (1997) Implication of Right Frontostriatal Circuitry in Response Inhibition and Attention-Deficit/Hiperactivity Disorder. *J Am Child Adolesc, Psychiatry*, 36,3, 374-383.
- Castellanos FX, Giedd JN, Casey BJ, Kozuch P, King AC, Hamburger SD, Rapoport JL. (1994) Quantitive Morphology of the Caudate Nucleus in Attention Deficit Hiperactivity Disorder. *Am J Psychiatry*, 151:12, 1791-1796.
- Castellanos FX, Giedd JN, Berguin PC, Walter JM, Shop W, Tran T, Vaituzis AC, Blumenthal JD, Nelson J, Bastian TM, Zijdenbos A, Evans AC, Rapaport JL. (1996) Quantitive Brain Magnetic Resonance Imaging in Attention- Deficit Hiperactivity Disorder. *Arc Gen Psychiatry*, vol/53, 607-615.

Castellanos FX, Geidd JN, Elia J. (1997) Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: Effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36: 589-596.

Castellanos FX, Tannock R. (2002) Neuroscience of Attention-Deficit /Hyperactivity Disorder: the search for endophenotypes. *Nature Neuroscience Reviews*, Vol 3 617-628.

Cavallini MC, Pasquale L, Bellodi L. et al (1999) Complex segregation analysis for obsessive compulsive disorder and related disorders. *Am J Med Genet*, 88:38-43.

Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. (2000) An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 97:93-100.

Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. (1996) The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Hum Genet*, 98(1):91-101.

Channon S, Crawford S, Vakili K, Robertson MM. (2003) Real-life-type problem solving in Tourette syndrome. *Cogn Behav Neurol*, 16(1):3-15.

Channon S, Pratt P, Robertson MM. (2003b) Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 17(2):247-54.

Cheon KA, Ryu YH, Namkoong K, Kim CH, Kim JJ, Lee JD. (2004) Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette's disorder. *Psychiatry Res*, 130:85-95.

Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, Cho DY (2005) The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder: relating to treatment response to methylphenidate. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15:95-101.

Cheon KA, Kim BN, Cho SC (2007) Association of 4-Repeat Allele of the Dopamine D4 Receptor Gene Exon III Polymorphism and Response to Methylphenidate Treatment in Korean ADHD Children. *Neuropsychopharmacology*, 32:1431.

Cheuk DK, Wong V. (2006) Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Genet*, 36:651-659.

Cirino PT, Chapieski LM, Massman PJ. (2000) Card sorting performance and ADHD symptomatology in children and adolescents with tourette syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(2):245-56.

Cohen RA, Kaplan RF, Moser DJ, Jenkins MA, Wilkinson H (1999) Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology*, 53(4):819-24.

Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, MacMurray JP, Dietz G, Muhleman D. (1996) Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and

subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet*, 67:264-288.

Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, MacMurray JP. (1999) Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*, 20;88(4):358-68.

Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. (1998) The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*, 26(4):257-68.

Crawford S, Channon S, Robertson MM. (2005) Tourette's syndrome: performance on tests of behavioural inhibition, working memory and gambling. *J Child Psychol Psychiatry*, 46(12):1327-36.

Crawford SG, Kaplan BJ, Dewey D. (2006): Effects of coexisting disorders on cognition and behavior in children with ADHD. *J Atten Disord*, 10(2):192-9.

Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, Nicolini H. (1997) Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett*, 231(1):1-4.

Csépe V. *Kognitív fejlődésneuropszichológia. Gondolat kiadó, Budapest, 2005:91-101.*

Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. (1994) The return of Phineas Gage, Clues about the Brain from the skull of a famous patient. *Science*, Vol . 264, 1102-1105.

Dempster FN. (1981) Memory span: Sources of individual and developmental differences. *Psychological Bulletin*, 89,63-100.

Diamond A. A model system for studying the role of dopamine in the prefrontal cortex during early development in humans: Early and continuously treated phenylketonuria. In: Nelson C, Luciana M. (eds.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. MIT Press, Cambridge, Mass, 2001: 433-472.

Diaz-Anzaldúa A, Joobar R, Riviere JB, Dion Y, Lesperance P, Richer F, Chouinard S, Rouleau GA. (2004) Montreal Tourette Syndrome Study Group. Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry*, 9(3):272-7.

Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, Flodman P, Spence MA, Schuck S, Swanson JM, Zhang YP, Moyzis RK. (2002) Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1):309-14.

Donnai D. (1987) Gene location in Tourette syndrome. *Lancet*,1:627.

Duffy JD, Campbell JJ. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *Journal of Neuropsychiatry, Clinical Neurosciences*, 6(4):379-87, 1994.

Duncan J, Burgless P, Emslie H. (1996) Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 33:261-268.

Duncan J. (2001) An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nature Rev Neurosci*, 2:820-829.

DuPaul GJ. ADHD rating scale-IV: Checklists, norms and clinical interpretations. Guilford Press, New York, 1998.

van Dyck CH, Malison RT, Jacobsen LK, Seibyl JP, Staley JK, Laruelle M, Baldwin RM, Innis RB, Gelernter J. (2005) Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. *J Nucl Med*, 46:745-751.

Eapen V, Pauls DL, Robertson MM. (1993): Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome, United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry* 1993;162:593-596.

Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I. et al (1999): Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 88:497-502.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al (2001): Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98:6917-6922.

Ellis K.A, Nathan PJ. (2001) The pharmacology of human working memory. *Int J Neuropsychopharmacol*, 4. 299-313.

Eslinger PJ. Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function. In: Lyons GR, Krasnegor NA. (eds.), *Attention, memory and executive function*. MD: Brooks, Baltimore, 1996:367-395.

Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Wilens T, Seidman LJ, Mick E, Doyle AE. (2000) Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview. *Biological Psychiatry*, 48(1):9-20.

Faraone SV, Doyle AE, Mick E. (2001) Meta- analysis of the association between the 7-repeat allele of the Dopamine D4 receptor gene and attentional deficit hyperactivity disorder. *Am J. Psychiatry*, 158:1052-1057.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, Epub 57(11):1313-23.

Finger S. *Origins of neuroscience: A history of explorations into brain function*. Oxford University Press, Oxford, 1994.

Frey S, Petrides M. (2000) Orbitofrontal cortex: A key prefrontal region for encoding information. *Proc Natl Acad Sci*, 97: 8723-8727.

Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. (2001) The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics J*, 1:152-156.

Fuster JM. *Memory in the cerebral cortex* Cambridge, MA:MIT Press, 1995.

Fuster JM. *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe* (3rd edition). Lippicott-Raven, Philadelphia, 1999.

Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Ezor SN (1995) Efficacy of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in children with tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 444-455.

Gadow KD, Sverd J, Sprafkin J, Nolan EE, Grossman S. (1999) Long-term methylphenidate therapy in children with comorbid Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and chronic multiple tic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:330-336.

Galaburda AM. (1993) Neurology of developmental dyslexia. *Curr. Op in Neurobiol*, 3:237-242.

Garavan H, Ross TJ, Stein EA. (1999) Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(14):8301-6.

Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, Witowski ME, Dubbert B, Swedo SE. (1999) A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry*, 45(12):1564-71.

Gathercole SE. (1998) The development of memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 39, 3-27.

Goetz CG, Kompoliti K. (2001) Rating scales and quantitative assessment of tics. *Adv Neurol*, 85:31-42.

Golden CJ. *Stroop Color and Word Test: Manual for clinical and experimental uses*. Stoetling, Chicago, 1978.

Goldman-Rakic P. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Mountcastle V, Plum F, Geiger S. (eds), *Handbook of physiology. The nervous system..* Bethesda, MD: American Psychological Society, 1987: 373-416.

González-Hernández JA, Pita-Alcorta C, Cedeño I, Bosch-Bayard J, Galán-García L, Scherbaum WA, Figueredo-Rodríguez, P. (2002) Wisconsin Card Sorting Test synchronizes the prefrontal, temporal and posterior association cortex in different frequency ranges and extensions. *Human Brain Mapping*, 17:37-47.

Graybiel AM. (1998) The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70:119-136.

Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, Kurlan R, Kidd KK, Pakstis AJ, Chang FM, Buxbaum JD, Cohen DJ, Gelernter J. (1996) Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *Am J Hum Genet*, 59(3):644-52.

Grigorenko EL. (2001) Developmental dyslexia: an update on genes, brains and environments. *J. Child Psychol. Psychiat*, Vol. 42, No. 1. 91-125.

Gronewegen HJ, Wright CL, Beijer AV. The nucleus accumbens In: Holstege G, Bandler R, Saper CB. (eds), *The emotional motor system*. Elsevier, New York, 1996:485-512.

Gross-Glenn K. (1991) Positron Emission Tomographic Studies During Serial Word-Reading by Normal and Dyslexic Adults. *J Clin Exp Neuropsychol*, Vol.13, No.4:531-544.

Guy W. *Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, 1976.

Hallett JJ, Kiessling LS, (1997) Neuroimmunology of tics and other childhood hyperkinesias. *Neurologic Clinics*, 15(2): 333-344.

Harris EL, Schuerholz LJ, Singer HS, Reader MJ, Brown JE, Cox C, Mohr J, Chase GA, Denckla MB. (1995) Executive function in children with Tourette syndrome and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 1(6):511-6.

Hamarman S, Fossella J, Ulger C, Brimacombe M, Dermody J (2004) Dopamine receptor 4 (DRD4) 7-repeat allele predicts methylphenidate dose response in children with attention deficit hyperactivity disorder: a pharmacogenetic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14:564-574.

Hasstedt SJ, Leppert M, Filloux F. et al: Intermediate inheritance of Tourette syndrome, assuming assortative mating. *Am J Hum Genet*, 1995;57:682-689.

Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GK, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*, revised and expanded. PAR, USA, 1993.

Hebebrand J, Nothen MM, Ziegler A, Klug B, Neidt H, Eggermann K, Lehmkuhl G, Poustka F, Schmidt MH, Propping P, Remschmidt H. (1997) Nonreplication of linkage disequilibrium between the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 61(1):238-9.

Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, Lee KS, Linnoila M, Weinberger DR. (2000) Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22:133-139.

Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T, Haegele K, Hennig J, Ebert D. (2002) Fronto-orbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*, 328(3):319-21.

Hollander E, Cohen L, Richards M, Mullen L, DeCaria C, Stern Y. (1993) A pilot study of the neuropsychology of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 5, 104-107.

Homack S, Riccio CA. (2004) A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop color and word test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19, 725-743.

Hughes C. (2002) Executive functions in childhood: Emerging themes. *Inf Child Dev*. 2: 201-209.

Hynd GW, Semrud-Clikeman M. (1989) Dyslexia and brain morphology. *Psychol, Bull.* 106:447:482.

Ingvar DH. (1985) Memory of the future: an essay on the temporal organization of conscious awareness. *Hum Neurobiol* 4, no. 3:127-136.

Itami S, Uno H. (2002) Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks. *Neuroreport*, 13(18):2453-7.

Ivry RB. (1996) The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr. Opin. Neurobiol*, 6:851-857.

Jakobson A, Kikas E. (2007) Cognitive functioning in children with and without Attention-deficit/Hyperactivity Disorder with and without comorbid learning disabilities. *J Learn Disabil*, 40(3):194-202.

Jankovic J (2001) Differential diagnosis and etiology of tics. *Advances Neurology*, 85:15-29.

Jennings JR, van der Veen FM, Meltzer CC (2006) Verbal and spatial working memory in older individuals, A positron emission tomography study. *Brain Research*, 1092(1):177-89.

Kempton S, Vance A, Maruff P, Luk E, Costin J, Pantelis C. (1999) Executive function and attention deficit hyperactivity disorder: stimulant medication and better executive function performance in children. *Psychol. Med*, 29, 527-538.

Keri S, Szlobodnyik C, Benedek G, Janka Z, Gadoros J. (2002) Probabilistic classification learning in Tourette syndrome. *Neuropsychologia*, 40(8):1356-62.

Kerns KA, McInerney RJ, Wilde NJ. (2001) Time reproduction, working memory in children with ADHD. *Child Neuropsychology*, 5, 224-229.

Kipp K. (2005) A developmental perspective on the measurement of cognitive deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 1;57(11):1256-60.

- Klenberg L, Korkman M, Lahti-Nuutila P. (2001) Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Dev Neuropsychol*, 20 (2001) 407-428.
- Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. (1996) A neostriatal habit learning system in humans. *Science*, 6;273(5280):1399-402.
- Korkman M, Kirk U, Kemp S. NEPSY. A developmental neuropsychological assessment. USA, The Psychological Corporation, 1998.
- Kurlan R, Eapen V, Stern J, et al: Bilineal transmission in Tourette's syndrome families. *Neurology*, 1994;44:2336–2342.
- Kwak C, Dat Vuong K, Jankovic J. (2003): Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*,18:1530-1533.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilbourn RM. (1996) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenet*. 6: 243-250.
- Langley K, Turic D, Peirce TR, Mills S, Van Den Bree MB, Owen MJ, et al (2005): No support for association between the dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 139:7-10.
- Lansbergen MM, Kenemans JL, van Engeland H. (2007) Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and meta-analysis. *Neuropsychology*, 21(2):251-62.
- Law SF, Schachar RJ (1999) Do typical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder?, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38(8):944-51.
- Leckman JF. (2002) Tourette's syndrome. *Lancet*, 360(9345):1577-86.
- Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, Cohen DJ. (1989) The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 566-573.
- Leckman JF, King RA, Cohen DJ. Tics and Tic disorders. In: Leckman JF, Cohen DJ. (eds), *Tourette's syndrome Developmental Psychopathology and Clinical Care*. John Wiley & Sons Inc., New York, 1999:23-43.
- Li D, Sham PC, Owen MJ, He L (2006) Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet*, 15:2276-2284.
- Lombardi WJ, Andreason PJ, Sirocco KY, Rio DE, Umhau JC, Hommer and Robert D W, Gross E. (1999) Wisconsin Card Sorting Test performance following head injury: Dorsolateral frontal-striatal circuit activity predicts perseveration. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 2-16.

- Lowe N, Kirley A, Mullins C, Fitzgerald M, Gill M, Hawi Z. (2004) Multiple marker analysis at the promoter region of the DRD4 gene and ADHD: evidence of linkage and association with the SNP -616. *Am J Med Genet*, 15;131(1):33-7.
- Luciano M, Wright MJ, Smith GA, Geffen GM, Geffen LB, Martin NG. (2001) Genetic covariance among measures of information processing speed, working memory, and IQ. *Behav Genet*, 31, 581-592.
- Mahone E, Pillion J, Hiemez J. (2001) Initial development of an auditory continuous performance test for preschoolers. *J Attention Disorders*, 5, 93-106.
- Mahone EM, Koth CW, Cutting L, Singer HS, Denckla MB. (2001) Executive function in fluency and recall measures among children with Tourette syndrome or ADHD. *J Int Neuropsychol Soc*, 7(1):102-11.
- Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. (2002) A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*, 159, 652-654.
- Marsh R, Zhu H, Wang Z, Skudlarski P, Peterson BS. (2007) A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 164(6):955-66.
- Martinez D, Gelernter J, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Kegeles L, Innis RB, Laruelle M. (2001) The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans, *Neuropsychopharmacology*, 24:553-560.
- 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*, 2005 Apr;44(4):377-84.
- Masellis M, Basile VS, Muglia P, Ozdemir V, Macciardi FM, Kennedy JL (2002) Psychiatric pharmacogenetics: personalizing psychostimulant therapy in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 130:85-90.
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, et al (2003) Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100:6186-6191.
- McCracken JT. Tic disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. (ed.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, 7th edition, 2000:2711-2719.
- Meck WH. (1997) Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain Res. Cogn. Brain Res*, 3:227-242.
- Mega MS, Cummings JL. (1994) Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 6(4):358-70.

Meixner I. Diagnostic procedure of dyslexia. In: Juhasz A. (ed.), Textbook of learning disorders, 1999:95-116.

Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive neurology. Oxford University Press, New York, 2000.

van der Meulen EM, Bakker SC, Pauls DL, Oteman N, Kruitwagen CL, Pearson PL, et al (2005) High sibling correlation on methylphenidate response but no association with DAT1-10R homozygosity in Dutch sibpairs with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 46:1074-1080.

Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. (2002) Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41, 378-385.

Mick E, Biederman J, Spencer T, Faraone SV, Sklar P (2006) Absence of association with DAT1 polymorphism and response to methylphenidate in a sample of adults with ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141:890-894.

Mill J, Fisher N, Curran S, Richards S, Taylor E, Asherson P. (2003) Polymorphisms in the dopamine D4 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*, 6: 14(11): 1463-6.

Mill J, Asherson P, Craig I, D'Souza UM. (2005) Transient expression analysis of allelic variants of a VNTR in the dopamine transporter gene (DAT1). *BMC Genet*, 6:3.

Miller EK, Cohen JD. (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci*, 24:167-202.

Miller GM, Madras BK. (2002) Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry* 7:44-55.

Mink JW. Basal Ganglia. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (eds), *Fundamental neuroscience*, Sand Diego Academic Press, 1998:951-971.

Mink JW. (2001) Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol*, 25(3):190-8. Review.

Morshed SA, Parveen S, Leckman JF, Mercadante MT, Bittencourt Kiss MH, Miguel EC, Arman A, Yazgan Y, Fujii T, Paul S, Peterson BS, Zhang H, King RA, Scahill L, Lombroso PJ. (2001) Antibodies against neural, nuclear, cytoskeletal, and streptococcal epitopes in children and adults with Tourette's syndrome, Sydenham's chorea, and autoimmune disorders. *Biological Psychiatry*, 50(8):566-577.

Muller-Vahl KR, Berding G, Brucke T, Kolbe H, Meyer GJ, Hundeshagen H, Dengler R, Knapp WH, Emrich HM. (2000) Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol* 247:514-520.

Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, Lewis MH, Goodman WK (2004) Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biological Psychiatry*, 55(1): 61-68.

Nation K, Snowling MJ. (1998) Individual differences in contextual facilitation: evidence from dyslexia and poor reading comprehension. *Child Dev*, 69:996-1011.

Nee LE, Caine ED, Polinsky RJ. et al: Gilles de la Tourette syndrome: Clinical and family study of 50 cases. *Ann Neurol*, 1980;7:41-49.

Nicholson RI, Fawcett AJ, Dean P. (2001) Developmental dyslexia: the cerebellar deficit hypothesis. *Trends in Neurosciences*, Vol.24 No.9 508-11.

Nigg, JT, Blaskey LG, Huang-Pollock CL, Rappley MD. (2002) Neuropsychological executive functions and DSM-IV ADHD subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41: 59-66.

Nopola-Hemmi J, Myllyluoma B, Haltia T, Taipale M, Ollikainen V, Ahonen T, Voutilainen A, Kere J, Widen E. (2001) A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3. *J Med Genet* Oct;38(10):658-64.

Nothen MM, Schulte-Korne G, Grimm T, Cichon S, Vogt IR, Muller-Myhsok B, Propping P, Remschmidt H. (1999) Genetic linkage analyses with dyslexia: evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 8 Suppl 3:56:-9.

Ozonoff S, Jensen J. (1999) Brief report specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 29(2):171-7.

Ozonoff S, Strayer DL, McMahon WM, Filloux F. (1998) Inhibitory deficits in Tourette syndrome: a function of comorbidity and symptom severity, *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*, 39(8):1109-18.

Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. (1999) Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry*, 46:557-567.

Palumbo D, Maughan A, Kurlan R (1997) Hypothesis III. Tourette syndrome is only one of several causes of a developmental basal ganglia syndrome. *Arch Neurology*, 54(4):475-83.

Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. (1990) The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Neurobiology*, 87, 256-259.

Parent A, Cicchetti F. (1998) The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Movement Disorders*, 13 199-202.

Patel PI. (1996) Quest for the elusive genetic basis of Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 59:980-982.

Pauls DL, Cohen DJ, Heimbuch R. et al (1981) Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics, *Arch Gen Psychiatry*, 38:1091–1093.

Pauls DL, Pakstis AJ, Kurlan R. et al (1990): Segregation and linkage analyses of Tourette's syndrome and related disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:195–203.

Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM. et al (1991) A family study of Gilles de la Tourette syndrome, *Am J Hum Genet*, 48:154–163.

Pauls DL. (2001) Update on the genetics of Tourette syndrome. *Adv Neurol*, 85:281–293.

Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C. (1998) Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies. *Neuroreport*, 9(9):R37-47.

Pennington BF, Ozonoff S. (1996) Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 37:51-87.

Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW, Gore JC (1999) An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, 45(10), 1237-58.

Peterson BS, Staib L, Scahill L, Zhang H, Anderson C, Leckman JF, Cohen DJ, Gore JC, Albert J & Webster R (2001) Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 58:427-440.

Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, Scahill L, Zhang H, Bronen R, King RA, Leckman JF, and Staib L. (2003) Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 60:415-424.

Piacentini J, Chang S. (2001) Behavioral treatments for Tourette syndrome and tic disorders: State of the art. *Advances Neurology*, 85:319-331.

Piacentini JC, Chang SW. (2005) Habit reversal training for tic disorders in children and adolescents. *Behav Modif*, 29(6):803-22.

Piacentini JC, Chang SW. (2006) Behavioral treatments for tic suppression: habit reversal training. *Adv Neurol*, 99:227-33.

Price RA, Kidd KK, Cohen DJ. et al (1985) A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 42:815–820.

Racsomány M. A munkamemória működése és patológiája. *Magyar Tudomány*, 46, 2001: 1193–1201.

Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE. (1994) Practise-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learnig. *Cereb Cortex* 4, no.1. 8-26.

Raleigh MJ, McGuire MT, Brammer GL, Pollack DB, Yuwiler A. (1991) Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Research*. 559(2):181-90.

Raven JC. *Guide to Using the Coloured Progressive Matrices*. H. K. Lewis, New York, 1965.

Rezai K, Andreasen N, Alliger R, Cohen G, Swayze V, 2nd, O'Leary (1993) The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Archives of Neurology*, 50, 636-642.

Roman T, Szobot C, Martins S, Biederman J, Rohde LA, Hutz MH. (2002) Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics*, 12:497-499.

Ross MS, Moldofsky H. (1978) A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Psychiatry*, 135: 585-587.

Santangelo SL, Pauls DL, Lavori PW. et al (1996) Assessing risk for the Tourette spectrum of disorders among first-degree relatives of probands with Tourette syndrome. *Am J Med Genet*, 67:107–116.

Scahill L, Schwab-Stone M. (2000) Epidemiology of ADHD in school-age children, *Child Adolescent Psychiatry Clinical North America*, 9, 541–555.

Scahill L, Erenberg G, Berlin CM Jr, Budman C, Coffey, BJ, Jankovic J, Kiessling L, King RA, Kurlan R, Lang A, Mink J, Murphy T, Zinner S, Walkup J. (2006) Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx*, 3(2):192-206.

Schnider A, Ptak R. (1999) Spontaneous confabulators fail to suppress currently irrelevant memory traces. *Nature Neuroscience*, 2(7):677-81.

Schultz RT, Carter AS, Gladstone M, Scahill L, Leckman JF, Peterson BS, Zhang H, Cohen DJ, Pauls D. (1998) Visual-motor integration functioning in children with Tourette syndrome. *Neuropsychology*, 12(1):134-45.

Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffmann JM, Kilts CD. (2000) Alternations in he functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiat*, 157:278-80.

Selikowitz M. *Diszlexia és egyéb tanulási nehézségek*. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1997.

Seuchter SA, Hebebrand J, Klug B. et al (2000) Complex segregation analysis of families ascertained through Gilles de la Tourette syndrome. *Genet Epidemiol*, 18:33–47.

Serra-Mestres J, Ring HA, Costa DC, Gacinovic S, Walker Z, Lees AJ, Robertson MM, Trimble MR. (2004) Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [¹²³I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand*, 109:140-146.

Shapiro AK, Shapiro E. (1984) Controlled study of pimozide vs. placebo in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 23: 161-173.

Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandell J, Nordlie J, Phillips RA. (1989) Controlled study of haloperidol, pimozide, and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 722-730.

Shucard DW, Benedict RH, Tekok-Kilic A, Lichter DG. (1997) Slowed reaction time during a continuous performance test in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology*. 11(1):147-55.

Singer HS, Guiliano JD, Hansen, BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, Kiessling LS. (1998) Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*, 50: 1618-1624.

Singer HS, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan AS, Brasic JR, Zhou Y, Grace AA, Wong DF. (2002) Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Amer J Psychiatry*, 159(8):1329-36.

Smith SD, Kimberling WJ, Pennington PF, Lubs HA. (1983) Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis. *Science*, 219:1345-1347.

Smith A, Taylor E, Rogers JW, Newman S, Rubia K. (2002) Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J Child Psychol. Psychiatry*, 43, 529-542.

Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, Hechtman L, Hinshaw S, Turkel E (2001) The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *J Abnorm, Child Psychol*. 29, 215-228.

Solanto MV. (2002) Dopamine dysfunction in ADHD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav Brain Res*, 130: 65-71.

Sonuga-Barke EJS. (2002) Psychological heterogeneity in AD/HD –a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav. Brain Res*, 130:29-36.

Sonuga Barke EJS. (2003) The dual pathway model of ADHD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci and Biobehav Rev*, 27:593-604.

Stamenkovic M, Schindler SD, Asenbaum S, Neumeister A, Willeit M, Willinger U, de Zwaan M, Riederer F, Aschauer HN, Kasper S. (2001) No change in striatal dopamine re-uptake site density in psychotropic drug naive and in currently treated Tourette's disorder patients: a [(123)I]-beta-CIT SPECT-study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11:69-74.

Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M. (2000) Dopamine genes and ADHD. *Neurosci. Biobehav Rev*, 24:21-25.

Stroop JR. (1935) Studies in interference in serial verbal reactions. *J Experimental Psychol*, 18:643-662.

Swedo SE. (2002) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Molecular Psychiatry*, 7 Suppl 2:S24-25.

Szantai E, Kiraly O, Nemoda Z, Kereszturi E, Csapo Z, Sasvari-Szekely M, Gervai J, Ronai Z. (2005) Linkage analysis and molecular haplotyping of the dopamine D4 receptor gene promoter region. *Psychiatr Genet*, 15:259-270.

Tahir E, Curran S, Yazgan Y, Ozbay F, Cirakoglu B, Asherson PJ. (2000) No association between low- and high-activity catecholamine-methyl-transferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 96:285-288.

Tamm L, Menon V, Reiss AL. (2002) Maturation of Brain function Associated With Response Inhibition. *J of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 41(10):1231-1238.

Tilney F. *The Brain: From Ape to Man*. Hoeber, New York, 1928.

Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. (2006) Catechol-o-Methyltransferase, Cognition, and Psychosis Val(158)Met and Beyond. *Biol Psychiatry*, 60:141-151.

Turken AU, Swick D. (1999) Response selection in the human anterior cingulate cortex, *Nature Neuroscience*. 2(10):920-4.

Tourette Syndrome Study Group (2002) Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*, 58(4):527-36.

Van Mourik R, Oosterlaan J, Sergeant, J. (2005) The Stroop revisited: A meta-analysis of interference control in AD/HD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 150–165.

VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. (2005) The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet*, 27;6:55.

Van Tol HH. (1998) Structural and functional characteristics of the dopamine D4 receptor. *Adv Pharmacol*, 42:486-90.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Maynard L, Logan J. et al (2004) Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry*, 161:1173–1180.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS. (2005) Imaging the effects of methylphenidate on brain dopamine: new model on its therapeutic actions for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, Jun 1;57(11):1410-5.

- Wager TD, Smith EE. (2003) Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn. Affect, Behav. Neurosci*, 3(4) pp. 255–274.
- Walkup JT, LaBuda MC, Singer HS. et al: Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: Evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet* 1996;59:684–693.
- Walczyk JJ. (1995) Testing a compensatory-encoding model. *Read Res Quart*, 30:396-408.
- Wayment HK, Schenk JO, Sorg BA. (2001) Characterization of extracellular dopamine clearance in the medial prefrontal cortex: role of monoamine oxidase inhibition. *J Neurosci*, 21:35-44.
- Weiner J D. (1997) The connections of the primate subthalamic nucleus: Indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews*, 23, 62-78.
- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. (1985) Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry*, 24 718-727.
- Verte S, Geurts HM, Roeyers H, Oosterlaan J, Sergeant JA. (2006) The relationship of working memory, inhibition, and response variability in child psychopathology. *J Neurosci Methods*, Epub, 15;151(1):5-14.
- Verte S, Geurts HM, Roeyers H, Oosterlaan J, Sergeant JA. (2005) Executive functioning in children with autism and Tourette syndrome. *Dev Psychopathol*, Spring,17(2):415-45.
- Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB. (1991) A normative-developmental study of executive function in children. *Dev Neuropsychol*, 7:131-149.
- Wichmann T, DeLong MR. Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement disorders of basal ganglia origin. In: Watts RL, Koller W. (eds), *Movement disorders: Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill, New York, 1997:87-96.
- Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 1;57(11):1336-46.
- Winsberg BG, Comings DE. (1999) Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38:1474-1477.
- Wolraich ML, Hannah JN, Pinnock TY, Baumgaertel A, Brown J. (1996) Comparison of diagnostic criteria for attention-deficit hyperactivity disorder in a county-wide sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(3):319-24.

Zeni CP, Guimaraes AP, Polanczyk GV, Genro JP, Roman T, Hutz MH, Rohde LA. (2007) No significant association between response to methylphenidate and genes of the dopaminergic and serotonergic systems in a sample of Brazilian children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144:391-394.

Az értekezés témájában megjelent saját közlemények

Külföldi publikációk

Kereszturi, E, Tarnok Z, Bognar E, Farkas L, Gadoros J, Sasvari-Szekely, M, Nemoda Z. (2007) Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children Am J Med Genet B (accepted) (IF:4,463)

Speed, WC, O’Roak, BJ, Tarnok, Z, Barta, C, Pakstis, AJ, State, MW, Kidd, KK. (2007) Haplotype evolution of SLITRK1, a candidate gene for Gilles de la Tourette Syndrome Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet (accepted) (IF:4,463)

Freeman, RD & The Tourette Syndrome International Database Consortium (Tarnok, Z.) (2007) Tic Disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome Eur. Child Adolesc. Psychiatry Vol. 16. Supl. 1. 16:I/15-I/23.

Tarnok Z, Ronai Z, Gervai J, Kereszturi E, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. (2007) Dopaminergic Candidate Genes in Tourette Syndrome: Association Between Tic Severity and 3’ UTR Polymorphism of the Dopamine Transporter Gene. Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet. Oct 5;144(7):900-5 (IF:4,463)

Kereszturi E, Kiraly O, Csapo Z, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. (2007) Association Between the 120-bp Duplication of the Dopamine D4 Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Genetic and Molecular Analyses. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. Mar 5;144(2):231-6. (IF:4,463)

Magyar nyelvű közlemények

Tárnok Zsanett, Barsi Péter, Gáboros Júlia, Halász Péter (2006) A végrehajtó funkciók vizsgálata frontális károsodásokban és frontális epilepsziában Ideggyógyászati Szemle 59(7-8) 148-159.

Kereszturi Éva, Király Orsolya, Csapó Zsolt, Tárnok Zsanett, Gáboros Júlia, Sasvári-Székely Mária, Nemoda Zsófia (2007) A dopamin D4-es receptor génvariánsok vizsgálata figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban, Neuropsychopharmacologia Hungarica, IX(1):11-18.

Szerémi Andrea, Tárnok Zsanett, Farkas Luca, Dótzsi József, Gádoros Júlia (2005) A kisgyermekkorú figyelemhiányos hiperaktivitási zavar neurokognitív tünetei In: Psychiatria Hungarica 20 (4) : 299-311.

Nemoda Z, Tárnok Z, Gádoros J, Sasvári-Székely M. (2002) A figyelemhiányos hiperaktivitási zavar genetikai vizsgálatának fő irányvonalai. Orvosképzés, LXXVII./4. 257-268.

Tárnok Z, Gulyás B. (2002) Dyslexia és agyi képalkotó eljárások; In: Pszichológiai Szemle, LVII. 3. 485-497.

Tárnok Z, Kovács Gy, Gulyás B. (1999) A figyelemhiányos hiperaktivitási zavar és agyi képalkotó eljárások, In: Pszichológiai Szemle, 1999, LIV., 1. 59-70.

Könyvfejezetek

Tárnok Zsanett A tic jelenségek és a Tourette-szindróma klinikai háttere In: Tárnok Zsanett (szerk.) Kézikönyv Tic-zavarok, Tourette-szindróma, hiperaktivitás kezeléséhez. Akadémiai kiadó Budapest, 2008 (megjelenés alatt)

Kenézli Eszter, Tárnok Zsanett Terápiás lehetőségek Tourette-szindrómában In: Tárnok Zsanett (szerk.) Kézikönyv Tic-zavarok, Tourette-szindróma, hiperaktivitás kezeléséhez. Akadémiai kiadó Budapest, 2008 (megjelenés alatt)

Tárnok Zsanett, Bognár Emese, Farkas Luca, Aczél Balázs, Gádoros Júlia A végrehajtó funkciók vizsgálata Tourette szindrómában és figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban In: Racsmány M. (szerk), A fejlődés zavarai és vizsgálómódszerei. Akadémiai kiadó Budapest, 2007:191-210.

Borbély Csaba, Tárnok Zsanett A frontális lebeny neuropszichológiája In: Halász Péter (szerk.), A frontális lebeny, mint a neurológia és a pszichiátria közös területe. Melinda kiadó, Budapest, 2005: 31-41.

Tárnok Zsanett, Halász Péter A végrehajtó funkciók vizsgálata frontális epilepsziás és frontális laesiók betegeknél In: Halász Péter (szerk.), A frontális lebeny, mint a neurológia és a pszichiátria közös területe Melinda kiadó, Budapest, 2005. 103-115.

Tárnok Zsanett Figyelemzavarban a végrehajtó agy In: Gervain J, Kovacs K, Lukács Á, Racsmány M. (szerk.), Az ezerarcú elme. Akadémiai kiadó, Budapest, 2005: 398-413.

Egyéb saját közlemények

Mukherjee N, Kidd KK, Pakstis AJ, Speed WC, Li H, Tarnok Z, Barta C, Kajuna SLB, Kidd JR The complex global pattern of genetic variation and linkage disequilibrium at Catechol-O-methyl transferase (COMT) Molecular Psychiatry (submitted)

Lazar, AS, Biro, A, Lazar, ZI, Gyori, M, Tarnok Z, Prekop C, Stefanik K, Gadoros, J, Halasz, P, Bodizs R. (2007) Evidence for regionally biased sleep slow wave spectral activity and coherence in Asperger's Syndrome Journal of Sleep Research (submitted)

Hui Li, Namita Mukherjee, Usha Soundararajan, Zsanett Tarnok, Csaba Barta, Shagufta Khaliq, Aisha Mohyuddin, Sylvester J. Kajuna, S. Qasim Mehdi, Judith R. Kidd, and Kenneth K. Kidd Geographically Separate Increases in the Frequency of the Derived ADH1B*47 Allele in East and West Asia (2007) Am J of Hum Genet 81:842-846 (e-pub ahead of print) (IF: 12,62)

Köszönetnyilvánítás

A jelen vizsgálat nem jöhetett volna létre a Vadaskert Kórház és Szakambulancia és Dr. Gádoros Júlia támogató segítségével.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Halász Péter témavezetőmnek támogatásáért, és tanácsaiért.

Bognár Emesének, Farkas Lucának a neuropszichológiai tesztek felvételében nyújtott segítségükért és folyamatos bátorításukért.

További köszönettel tartozom Dótzai Józsefnek az adatok kezelésében nyújtott segítségéért.

Köszönet illeti Dr. Sasvári-Székely Máriát és munkacsoportját, Dr. Kereszturi Évát, Dr. Rónai Zsoltot, Dr. Barta Csabát, Kolmann Gabriellát a genotipizálási munkáért és Dr. Nemoda Zsófiát a konzultációs lehetőségeikért és pótolhatatlan tanácsokért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Gervai Juditnak a statisztikai analízisben nyújtott segítségért és Dr. Birkás Emmának az ötletekért és támogatásért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a gyermekeknek és a családoknak a kutatásban való lelkes részvételt.