

A felnőttkori figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) klinikai, neuropszichológiai és elektrofiziológiai jellemzőinek vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Szuromi Bálint

Semmelweis Egyetem
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Czobor Pál egyetemi docens, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Bódizs Róbert tudományos főmunkatárs, Ph.D.
Dr. Kálmán János egyetemi tanár, MTA doktora

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Túry Ferenc egyetemi tanár, Ph.D.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Arányi Zsuzsanna egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Szekeres György oszt. vez. főorvos, Ph.D.

Budapest
2013

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	4
Táblázatok és ábrák jegyzéke	5
1. Bevezetés	6
1.1. A felnőttkori ADHD tünetei és diagnosztikájának nehézségei	6
1.2. Felnőttkori ADHD és funkcionális károsodás	7
1.2.1. A funkcionális károsodás összefüggése az ADHD tüneteivel	8
1.2.2. A komorbiditás szerepe a funkcionális károsodásban	10
1.3. A felnőttkori ADHD fontosabb neuropszichológiai vonatkozásai	11
1.4. Képzővizsgálatok felnőttkori ADHD-ban	13
1.4.1. Strukturális eltérések	13
1.4.2. Funkcionális eltérések és az ideghálózatok zavarai	14
1.5. Elektrofiziológiai vizsgálatok felnőttkori ADHD-ban	16
1.5.1. Kvantitatív EEG vizsgálatok	16
1.5.2. ERP vizsgálatok	17
1.5.3. A P3 komponens és a figyelmi folyamatok vizsgálata	18
2. Célkitűzések	22
2.1. A kutatás általános célkitűzései	22
2.2. Az első vizsgálat célkitűzései	22
2.3. A második vizsgálat célkitűzései	23
3. Módszerek	24
3.1. Az első vizsgálat módszerei	24
3.2. A második vizsgálat módszerei	30
3.2.1. A vizsgálat általános leírása	30
3.2.2. A saját vizsgálat leírása	30
4. Eredmények	35
4.1. Az első vizsgálat eredményei	35
4.2. A második vizsgálat eredményei	38
5. Megbeszélés	43
5.1. Az első vizsgálat megbeszélése	43
5.2. A második vizsgálat megbeszélése	48

6. Következtetések.....	53
6.1. Az első vizsgálat következtetései	53
6.2. A második vizsgálat következtetései	53
7. Összefoglalás.....	55
8. Summary.....	56
9. Irodalomjegyzék	57
10. Saját publikációk jegyzéke	79
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	79
10.2. A disszertációtól független közlemény.....	79
11. Köszönetnyilvánítás	80

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACC:	anterior cinguláris kéreg
ADHD:	figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (attention deficit hyperactivity disorder)
APA:	American Psychiatric Association
ASRS:	Felnőtt ADHD Önértékelő Skála (Adult ADHD Self-report Scale)
CAARS-S:	Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála – Önértékelő változat (Conners Adult ADHD Rating Scale – Self Report)
CI:	konfidencia intervallum (confidence interval)
CPT:	Conners Folyamatos Teljesítmény Teszt (Continuous Performance Test)
DLPFC:	dorzolaterális prefrontális kéreg
DMN:	alaphelyzeti hálózat (default mode network)
DSM-IV-TR:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision
EEG:	elektroencefalogram
ERP:	eseményfüggő potenciál (event related potential)
ISI:	ingerek közötti időtartam (interstimulus interval)
LC-NA:	locus coeruleus – noradrenalin rendszer
LSM:	legkisebb négyzetek átlaga (least squares mean)
MAWI-R:	Magyar anyagon standardizált Wechsler intelligenciavizsgálat felnőttek részére, felülvizsgált változat (Magyar Wechsler Intelligencia Teszt)
OFC:	orbitofrontális kéreg
sec:	másodperc
ms:	ezredmásodperc
PCC:	poszterior cinguláris kéreg / poszterior cingulum
PFC:	prefrontális kéreg
SD:	standard deviáció
RT:	reakcióidő
TMT:	Trail Making Teszt
TTI:	célingerek közötti időtartam (target to target interval)
WCST:	Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt (Wisconsin Card Sorting Test)

TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE

Táblázatok

1. Az ADHD tünetei a DSM-IV-TR nyomán	6
2. A metaanalízisbe bevont vizsgálatok alanyainak demográfiai adatai	25
3. A metaanalízisbe bevont vizsgálatok elektrofiziológiai és módszertani adatai.....	26
4. A metaanalízisbe bevont vizsgálatok P3 latencia adatai	28
5. A metaanalízisbe bevont vizsgálatok teljesítmény adatai.....	29
6. A neuropszichológiai funkciók vizsgálatára használt tesztek.....	32
7. A résztvevők demográfiai jellemzői	38
8. A résztvevők klinikai jellemzői	40
9. A résztvevők neuropszichológiai jellemzői.....	42

Ábrák

1. A metaanalízisbe bevont vizsgálatok P3 amplitúdóra vonatkozó egyéni és becsült összevont hatásereőssége (Cohen d, 95% konfidencia intervallum).....	35
2. A P3 amplitúdóra számított hatásereősség (Cohen d) és a célinger gyakorisága közötti kapcsolat (a metaregressziós analízis során az átlagos interstimulus intervallumra korrigálva).....	36
3. A P3 amplitúdóra vonatkozó hatásereősség (Cohen d) és az ADHD csoport átlag életkora közötti kapcsolat (a metaregressziós analízis során egyenlő nemi arányokra korrigálva).....	37
4. A P3 amplitúdóra vonatkozó hatásereősség (Cohen d) és az ADHD csoport nemi összetétele (férfiak aránya) közötti kapcsolat (a metaregressziós analízis során a minta átlag életkorára korrigálva).....	37
5. A funkcionális károsodás esélyhányadosa DSM-IV-TR tünetcsoportok szerint.....	38
6. A DSM-IV-TR szerinti tünetek száma a résztvevők két csoportjában funkcionális károsodás jelenléte (FK) és hiánya (NFK) esetén.	41
7. CAARS-S összpontszáma és a beválogatott négy alsókála pontszámai a résztvevők két csoportjában funkcionális károsodás jelenléte (FK) és hiánya (NFK) esetén.	41

1. BEVEZETÉS

1.1. A felnőttkori ADHD tünetei és diagnosztikájának nehézségei

A figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) az egyik leggyakoribb gyermekkorban kezdődő, genetikailag is meghatározott (Faraone és mtsai 2005, Franke és mtsai 2012) mentális zavar. Gyermekkori gyakoriságát 3-9% közé teszik (Polanczyk és mtsai 2007). Magtünetei a figyelemzavar, a hiperaktivitás és az impulzivitás. A jelenlévő tünetek alapján kombinált, főleg figyelemhiányos és főleg hiperaktív-impulzív típusú ADHD-t különböztetnek meg. Az ADHD diagnosztikus kritériumait a DSM-IV-TR (American Psychiatric Association (APA) 2000) nyomán az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat Az ADHD tünetei a DSM-IV-TR nyomán

A. Figyelemzavar (A1) vagy hiperaktivitás-impulzivitás (A2) tüneteiből hat vagy több, amelyek legalább 6 hónapig olyan mértékben fennállnak, ami maladaptív és nem felel meg a fejlődési szintnek.

A1. Figyelemzavar:	A2. Hiperaktivitás (a-f), impulzivitás (g-i):
a. gyakran nem figyel megfelelően a részletekre, gondatlan hibákat vét	a. gyakran babrál, fészkelődik
b. gyakran nehézség a figyelem megtartása feladat vagy játék során	b. gyakran elhagyja a helyét, amikor az ülve maradást várják el
c. gyakran úgy tűnik, hogy nem figyel, amikor beszélnek hozzá	c. gyakran rohángál, ugrál, mászik, amikor az nem helyénvaló (felnőttek: nyugtalanság szubjektív érzése)
d. gyakran nem követi az instrukciókat, elmarad a munka, kötelesség befejezése	d. gyakran nehézség az önálló nyugodt játéktevékenységben
e. gyakran nehézség a feladatok és a tevékenységek megszervezése	e. gyakran "izeg-mozog" vagy úgy cselekszik, "mint, akit felhúztak"
f. gyakran elkerüli, nem szereti vagy ellenáll tartós mentális erőfeszítést igénylő feladatok esetén	f. gyakran túlzó mennyiségű beszéd
g. gyakran elveszít dolgokat	g. gyakran kimondja a választ, mielőtt a kérdés befejeződött volna
h. gyakran könnyen elvonják a figyelmét külső ingerek	h. gyakran nehézség a várakozással
i. a napi tevékenységekben gyakran feledékeny	i. gyakran félbeszakít másokat

B. Olyan tünetek, amelyek a 7. életév előtti megjelenés esetén sérülést okozhatnak.

C. Legalább két vagy több helyzetben a tünetek miatt funkciózavar van jelen.

D. A szociális, iskolai vagy foglalkozási működésben egyértelműen észlelhető a klinikailag jelentős károsodás.

E. A tünetek nem kizárólag átfogó fejlődési zavar, szkizofrénia vagy egyéb pszichotikus zavar folyamán vannak jelen és nem magyarázhatók jobban más mentális zavarral (hangulatzavar, szorongásos zavar, disszociatív zavar vagy személyiségzavar).

Míg az ADHD-t korábban gyermekkori zavarnak tekintették, az elmúlt két évtized utánkövetéses vizsgálatai igazolták, hogy az esetek 30-60%-ában a zavar tünetei felnőttkorban is észlelhetők (Faraone és mtsai 2000), az átlag populáció 2-4%-át érintik (Simon és mtsai 2009) és jelentős funkcionális károsodáshoz vezethetnek (Barkley 2002a). A zavar felnőttkori diagnózisának felállításához a keresztmetszeti tünetek és a funkcionális károsodás mellett elengedhetetlen a panaszok gyermekkori kezdetének igazolása is.

A felnőttkori diagnózis felállítását nehezíti, hogy az életkor előrehaladtával a zavarra jellemző tüneti kép változhat: a hiperaktivitás tünetei mérséklődnek vagy elmúlnak, a tünetek száma pedig csökken (Barkley 1997a, Biederman és mtsai 2000, Wilens és mtsai 2009). Tekintettel arra, hogy az ADHD diagnosztikus kritériumait gyermekekre dolgozták ki, az előbbieket miatt gyakori, hogy a klinikailag is jelentős funkcionális károsodás ellenére a felnőtt esetek nem teljesítik a zavar diagnosztikus kritériumait, így elesnek a megfelelő ellátástól.

Ennek a problémának a kezelésére a DSM-5 kidolgozása során több javaslat is született (*APA Options for ADHD*, APA 2010). A végleges változat szerint (APA 2013) a felnőttkori diagnózis kimondásához elegendő tünetcsoportonként 6 helyett 5 tünet jelenléte; és az életkori kezdet határát 12 évre emelték, ezzel is segítve a gyermekkori tünetek jobb felidézhetőségét felnőttkorban.

1.2. Felnőttkori ADHD és funkcionális károsodás

A felnőttkori ADHD az iskolai és munkahelyi teljesítmény (de Graaf és mtsai 2008), a partnerkapcsolatok stabilitása, a biztonságos autóvezetés (Mannuzza és mtsai 1993, Murphy és Barkley 1996) és a szabályok, törvények betartása terén egyaránt súlyos következményekkel járhat. Barkley és mtsai (2002a, 2006a) egy 13 éves utánkövetéses vizsgálatban (Milwaukee Young Adult Outcome Study) 149 hiperaktív gyermek adatait hasonlították egészséges kontrollokhoz fiatal felnőttkorukban (életkor: 19-25 év). Eredményeik szerint az ADHD-sokat középiskolai tanulmányaik során az átlagnál 2-3-szor gyakrabban függesztik fel vagy csapják ki az iskolából, általában rosszabb jegyeket kapnak és 32-38%-uk nem fejezi be a tanulmányait (szemben az átlag populáció 5%-ával). Két-háromszor gyakrabban váltanak munkahelyet (10 év alatt 3-5-

ször) vagy bocsátják el őket, és munkaadóik alacsonyabba értékelik teljesítményüket. Gépkocsi vezetés során gyakrabban hajtanak gyorsan, veszik el a jogosítványukat és közöttük 3-szor gyakoribb a sérüléssel járó baleset okozása (Barkley és mtsai 2002b). Az ADHD-s kamaszok korábban kezdik a szexuális életet, gyakrabban változtatnak partnert és kapnak el szexuális úton terjedő betegséget, és kb. 10-szer gyakoribb, hogy 20 éves koruk előtt szülnek. Különösen azok között, akiknek gyermekkorukban viselkedészavaruk is volt, felnőttkorban gyakoribb az antiszociális magatartás: rablás, testi sértés, tiltott fegyverviselés, kábítószer használat és/vagy kereskedelem, és a letartóztatások (Barkley és mtsai 2004). Az ADHD-s felnőttek gyakrabban válnak el és kevésbé elégedettek a családi, szociális és szakmai életükkel (Biederman és mtsai 2006).

Bár a felnőttkori ADHD-sok funkcionális károsodásának jelenléte és gyakorisága nem kérdéses, a háttérükben álló okok egyelőre nem pontosan tisztázottak.

1.2.1. A funkcionális károsodás összefüggése az ADHD tüneteivel

Gyermekkori (Faraone és mtsai 2003) és felnőttkori (Bitter és mtsai 2010) mintán végzett epidemiológiai vizsgálatok szerint az ADHD gyakorisága jelentősen kisebb lehet, amennyiben a zavar meghatározásakor a tünetek mellett (A kritérium) a funkcionális károsodást (D kritérium) is figyelembe veszik (felnőtt mintán 3.65% vs. 1.35%). Vagyis nem mindenkinek van funkcionális károsodása azok között, akik teljesítik az ADHD diagnózisának tünet (A) kritériumát. Ugyanakkor, mint korábban leírtuk, sok felnőtt ADHD-s szenved valamilyen klinikailag is jelentős károsodástól annak ellenére, hogy nincs a diagnózishoz elegendő számú tünete. Ez azt jelenti, hogy a tünetek száma és súlyossága és a zavarral járó funkcionális károsodás közötti kapcsolat nem egyértelmű ADHD-ban.

Gordon és mtsai (2006) összefoglaló tanulmányukban 2 nagy elemszámú vizsgálatot idéznek (részletesen: Biederman és mtsai 1992, 1999, Hudziak és mtsai 2004), melyek ADHD-s gyermekek (életkor: 6-18 év) között vizsgálták az ADHD tüneteinek számának és súlyosságának összefüggéseit a funkcionális károsodás indikátoraival. Mindkét vizsgálat mérsékelt korrelációkat talált (a legnagyobb $r = 0.51$) és az összefüggések a funkcionális károsodás variációjának csupán 10-25%-át magyarázták. A legszorosabb kapcsolat a figyelemzavar és az iskolai teljesítmény között volt.

Felnőttek körében csupán néhány ide vonatkozó vizsgálat történt. Barkley és mtsai a már idézett Milwaukee Study-ban hasonló eredményeket találtak fiatal felnőttek között (átlag $r = 0.25$) a tünetek száma és a funkcionális károsodás különböző indikátorai (iskolai osztályzatok átlaga, letartóztatások száma, munkáltatók értékelése, stb.) közötti összefüggéseket vizsgálva. A legerősebb összefüggés ebben a korcsoportban is a tünetek és a tanulmányi teljesítmény között volt. Azonos adatokból számolva (Barkley és mtsai 2006b), a károsodást egy összevont indexszel jellemezve magasabb korrelációt ($r = 0.45-0.53$) találtak, de az összefüggés így is csak a variancia 20-28%-át magyarázta. Barkley és mtsai (2008) egy másik vizsgálatukban 146 ADHD-s felnőtt, 97 nem ADHD-s klinikai kontroll és 109 egészséges kontroll (életkor: 32-38 év) összesített adatait elemezték. Igen magas korrelációt találtak a tünetek száma és a károsodott működések száma (tünetcsoporttól függően $r = 0.7-0.83$) ill. a Social and Occupational Functioning Assessment Scale-en a vizsgálók által adott pontszám ($r = -0.67 - -0.8$) között. Megjegyzik, hogy azok a résztvevők, akiknél a figyelemzavar vagy a hiperaktivitás-impulzivitás legalább 4 tünete gyakran vagy nagyon gyakran volt észlelhető, legalább egy területen károsodottak voltak. Barkley és mtsai idézett vizsgálatának hátránya, hogy az elemzések során nem csak az ADHD-s tünetek következtében kialakult károsodásokat vették figyelembe.

Mannuzza és mtsai (2011) 33 éves utánkövetéses vizsgálatukban 121, még gyermekkorukban hiperkinetikus reakció miatt kezelésbe vett és azóta követett középkorú (átlag életkor (SD): 41.4 (2.7) év) férfi adatait közlik. Tünetcsoportonként vizsgálták a jelenlévő tünetek számát, a tünetek előfordulási gyakoriságát és az egyértelműen az ADHD-s tünetekhez köthető, bármilyen területen jelentkező funkcionális károsodás mértékét. Klinikailag jelentősnek a mérsékelt - nagyon súlyos károsodást tekintették. Szignifikáns és igen magas korrelációt ($r = 0.83-0.85$) találtak a tünetek száma és a károsodás mértéke között, ami a variancia 70%-át magyarázta. Minden résztvevő, akinek tünetcsoportonként legalább 5 gyakran vagy nagyon gyakran előforduló tünete volt, az jelentős funkcionális károsodással is bírt.

Das és mtsai (2012) a lelki egészség és az idősödés kapcsolatával foglalkozó epidemiológiai vizsgálat részeként elemezték 2092 középkorú (életkor: 47-54 év) felnőtt adatait lakossági mintán. Az Egészségügyi Világszervezet által kifejlesztett szűrő skála, a Felnőtt ADHD Önértékelő Skála (ASRS) rövid változatának 6 kérdésére adott

válaszok alapján definiálták a figyelemzavar (1-4 kérdések) és a hiperaktivitás-impulzivitás (5-6 kérdések) vonásokat. Emellett kategórikus kérdések és mérőskálák segítségével vizsgálták a foglalkozási státuszt, az anyagi helyzettel kapcsolatos stresszt, a párkapcsolati jellemzőket, a szociális alkalmazkodást, a testi és lelki egészséggel kapcsolatos életminőséget, a depresszió és a szorongás mértékét és a szubjektív jóllét fokát. Az ASRS összpontszám növekedésével nagyobb volt az esély, hogy valakinek depressziós vagy szorongásos panaszai, anyagi problémái vannak vagy munkanélküli. A figyelemzavar vonás mértéke a funkcionális károsodás szinte minden vizsgált indikátorával szignifikáns összefüggést mutatott, kivéve a válások számát, ami a hiperaktivitás-impulzivitás vonással függött össze. A figyelemzavar vonás szignifikáns hatása a depressziós és szorongásos tünetekre korrigálva is megmaradt.

Az eddigi eredmények alapján az ADHD tüneteinek jelentős szerepe van a funkcionális károsodás kialakulásában felnőttkorban (Able és mtsai 2007). Főleg a figyelemzavar tünetei bírnak jelentős hatással az iskolai teljesítmény, a munkavállalás, az interperszonális kapcsolatok és az életminőség terén (Weiss és mtsai 2010). Ugyanakkor a depresszió és a szorongás tünetei is befolyásolják a károsodás mértékét (Safren és mtsai 2010). Ráadásul az ADHD tünete is súlyosabbak lehetnek, ha valakinek az élete során már volt depressziója (Simon és mtsai 2012).

1.2.2. A komorbiditás szerepe a funkcionális károsodásban

A felnőttkori ADHD-hoz az átlag populációban észlelnél jóval gyakrabban, az esetek 65-89%-ában társulnak az élet során egyéb pszichiátriai zavarok (Sobanski 2006). A leggyakoribb komorbid zavarok: major depresszió (35-50%); szorongásos zavarok, különösen szociális fóbia (20-35%); alkohol- és szerhasználattal összefüggő zavarok (50%); és személyiségzavarok, különösen borderline (14%) és antiszociális személyiségzavar (18-21%) (Fischer és mtsai 2002, Fossati és mtsai 2002, Gjervan és mtsai 2011, Mannuzza és mtsai 1993). Az antiszociális személyiségzavar elsősorban azoknál fordul elő, akiknél gyermekkorukban már észlelhető volt viselkedészavar.

Egy vagy több komorbid zavar jelenléte nem csak diagnosztikus nehézséget jelent, de ronthatja az ADHD kimenetelét és súlyosabb funkcionális károsodáshoz is vezethet. Ugyanakkor több adat szól amellett, hogy a felnőttkori ADHD a komorbid zavaroktól függetlenül is hatással van a funkció károsodás mértékére (Mannuzza és mtsai 1993). A

figyelemzavar tüneteinek súlyossága és a minél korábban megkezdett stimuláns kezelés befolyásolja leginkább a munkában maradás esélyeit ADHD-s felnőttek esetén (Gjervan és mtsai 2011, Halmoy és mtsai 2009). Sobanski és mtsai (2007) klinikai mintát vizsgálva a komorbid zavarok gyakoribb előfordulását és rosszabb pszichoszociális funkciót találtak a kontrollokhoz képest, de a funkció károsodás mértékét lényegében nem befolyásolta a komorbid zavar(ok) jelenléte vagy hiánya az ADHD csoportban. Das és mtsai (2012) már idézett vizsgálatukban a depressziós és szorongásos panaszoktól függetlenül is kimutatták a figyelemzavar összefüggését a funkcionális károsodással.

1.3. A felnőttkori ADHD fontosabb neuropszichológiai vonatkozásai

Az ADHD neuropszichológiai elméletei kezdetben a figyelem (fenntartott és szelektív figyelem, interferencia) zavarát hangsúlyozták. Később az egzekutív funkciók, azon belül is a gátlási folyamatok zavarát gondolták az ADHD tüneteit magyarázó legfontosabb eltérésnek (Barkley 1997b). Majd az állapot szabályozás energetikai aspektusa került előtérbe (Sergeant 2005). Az utóbbi években pedig, az előbbieket mellett, a jutalom feldolgozás/motiváció szerepét is fontosnak tartják (Nigg és Casey 2005, Sonuga-Barke és mtsai 2010).

Fenntartott figyelem

A fenntartott figyelem zavara az egyik leggyakrabban leírt neuropszichológiai eltérés ADHD-ban (Bálint és mtsai 2009, Marchetta és mtsai 2008a). Vizsgálatára a *go/nogo feladatot* használják, ahol az ingerek egy részére (go) reagálni kell, másik részére (nogo) vissza kell tartani a választ. Gyermekekben általában a kevesebb helyes válasz és a gyakoribb omissziós hibák (kihagyott válaszok) jelzik a fenntartott figyelem zavarát. Felnőtt ADHD-sok teljesítmény adatai általában nem térnek el az egészséges kontrollokétól (Lundervold és mtsai 2011), viszont – az ADHD-s gyermekekhez hasonlóan – a reakcióidő (RT) variabilitás megnövekedése felnőttekben is nagyon gyakori (Tamm és mtsai 2012). A RT variabilitást a figyelem időszakos hullámzásával hozzák összefüggésbe (ld. 1.5.2. fejezet), és mértékét befolyásolja az ingerek gyakorisága, a feladat nehézsége és a motiváció (jutalom nagysága/időzítése) is.

Egzekutív funkciók

Noha - főleg felnőttekben - ellentmondóak az adatok, az egzekutív zavarok jelenlétét ADHD-s gyermekekben (Willcutt és mtsai 2005) és felnőttekben (Boonstra és mtsai 2005, Hervey és mtsai 2004) is több metaanalízis megerősítette. Az egzekutív funkciók zavarát gyermekkortól fiatal felnőttkorig időben stabilnak találták és a megfigyelt zavar független volt az ADHD tüneteinek remissziójától (Biederman és mtsai 2009, Miller és mtsai 2012).

A legkövetkezetesebben kimutatott eltérés ADHD-s felnőttek között a válaszgátlás zavara: a válaszreakció visszatartása prepotens inger esetén vagy az éppen folyó tevékenység megszakítása. A go/nogo feladatban a RT meghosszabbodása és a gyakoribb komissziós hibák (nogo ingerre adott válaszok) jelezhetik (Fischer és mtsai 2005). Még jobban vizsgálható a *stop feladatban*: a go/nogo feladat módosított formájában a go ingerek egy részét stop jel követi, amikor a nogo ingerekhez hasonlóan vissza kell tartani a választ. ADHD-ban gyakoribb a sikertelen stop válasz és – normális reakcióidő mellett is – hosszabb a stop jel RT (*stop signal reaction time*, SSRT) (Lijffijt és mtsai 2005).

Emellett gyakori a verbális munkamemória és a szempontváltás zavara, amit a komorbid zavaroktól függetlenül is az ADHD-ra jellemzőnek tartanak (Marchetta és mtsai 2008b, Rohlfs és mtsai 2012). Egy másik tanulmány az egzekutív funkciókat vizsgálva azt találta, hogy az IQ-ra és a nem egzekutív funkciókra (figyelem, percepció) korrigálva csak a válaszgátlás tekintetében különbözött szignifikánsan az ADHD-s és a kontroll csoport (Boonstra és mtsai 2010).

Genetikai vizsgálatok szerint a RT variabilitás és a feldolgozási sebesség mellett az egzekutív funkciók (válaszgátlás, szempontváltás) is az ADHD lehetséges endofenotípusai (Bidwell és mtsai 2007, Goos és mtsai 2009, Kebir és Joobert 2011).

Feltételezhető, hogy van kapcsolat az egzekutív zavarok és az ADHD-hoz társuló funkcionális károsodás között (Biederman és mtsai 2004), bár a vonatkozó adatok itt is ellentmondásosak. Stavro és mtsai (2007) 105 ADHD-s és 90 kontroll személynél (életkor: 18-37 év) vizsgálták a tünetek, az egzekutív funkciók és az adaptív képességek (szociális, foglalkozási és iskolai) összefüggéseit. Azt találták, hogy az egzekutív funkciók zavara az adaptív képességek zavarának prediktora volt. A tünetekre való

korrekciót követően ez az összefüggés megszűnt és az adaptív károsodás legfőbb prediktorának a figyelemzavar tüneteit találták. Következtetésük szerint az egzekutív zavarok a figyelemzavar tüneteinek keresztül befolyásolják az ADHD funkcionális kimenetelét. Egy 13 éves, az előzőnél kisebb elemszámú követéses vizsgálatban (Oie és mtsai 2011) szkizofrén és ADHD-s személyeket hasonlítottak egészséges kontrollokhoz (életkor: 24-30 év) és a gyermekkori egzekutív zavarok és a felnőttkori funkcionális kimenetel kapcsolatát vizsgálták. Eredményük szerint, bár a kontrollokhoz képest mindkét betegcsoportban rosszabb volt mind a funkcionális kimenetel, mind az egzekutív teljesítmény gyermek- és felnőttkorban is, csak a szkizofrén csoportban találtak összefüggést a vizsgált változók között, az ADHD-s csoportban nem.

1.4 Képpalkotó vizsgálatok felnőttkori ADHD-ban

Sokáig az egzekutív funkciókért felelős fronto-striatális körök eltéréseit tekintették az ADHD legfontosabb neurobiológiai jellemzőjének (Cherkasova és Hechtman 2009), ám az elmúlt évtized strukturális és funkcionális képpalkotó vizsgálatai egyéb, a figyelem, az érzelmek és a motiváció szabályozásában részt vevő agyi területek eltéréseit is felfedték. Az utóbbi években pedig a funkcionális ideghálózatok belső és egymás közötti kapcsolatainak zavara felé fordult a figyelem (Bush 2010, Castellanos és Proal 2012).

1.4.1. Strukturális eltérések

Az ADHD-s gyermekekben megfigyeltekhez (Valera és mtsai. 2007) hasonlóan ADHD-s felnőttekben is az agy számos területét érintő eltérések észlelhetők. A frontális lebeny több területén - dorzolaterális prefrontális (DLPFC), anterior cinguláris (ACC), inferior frontális és orbitofrontális (OFC) kéreg -, a poszterior cingulumban (PCC), a temporoparietális, az okcipitális és a kisagyi régiókban kisebb a térfogat, a szürkeállomány mennyisége és a kéreg vastagsága (Hesslinger és mtsai 2002, Makris és mtsai 2007, Seidman és mtsai 2011). A kéreg alatti területek közül elsősorban a nucleus caudatus, a nucleus accumbens és az amygdala kisebb térfogata jellemző (Almeida Montes és mtsai 2010, Frodl és mtsai 2009).

Fejlődési aspektusok

Castellanos és mtsai (2002) 10 éves követéses vizsgálatukban 5 és 19 év közötti ADHD-s gyerekeket és kamaszokat hasonlítottak egészséges kontrollokhoz. A *developmental lag* modellnek megfelelően azt találták, hogy a fejlődés folyamán az ADHD-sok agyi struktúráinak térfogata végig a kontrolloké alatt maradt, kivéve a nucleus caudatusét, ami a kamaszkor végére "utolérte" az egészséges személyekét. Ezzel részben egybecseng Shaw és mtsai (2007) eredménye, miszerint az agykéreg érése során, a szinapszisoknak a kéreg vékonyodásához vezető megfogyatkozását megelőzően, az ADHD-s gyermekek az egészségeseknél 3-5 évvel később érik el a legnagyobb kéregvastagságot.

Egy 33 éves követéses vizsgálat szerint, függetlenül attól, hogy az ADHD felnőttkorban is fennállt-e vagy remisszióba került, a szürkeállomány csökkenés továbbra is megfigyelhető volt a dorzális figyelmi rendszerben (ld. 1.4.2. fejezet) és a limbikus területeken. Tüneti javulás (remisszió) esetén egyéb területeken (PFC, kisagy, thalamus) - talán érési kompenzáció jeleként - vastagabb szürkeállomány volt megfigyelhető (Proal és mtsai 2011). Ezzel szemben tizennégy morfometriás vizsgálat metaanalízise arra az eredményre jutott, hogy a szürkeállomány csökkenés az életkor előrehaladtával mérséklődik és így a térfogat fokozatos normalizációjához vezethet felnőttkorra (Nakao és mtsai 2012).

1.4.2. Funkcionális eltérések és az ideghálózatok zavarai

A fehérállományi kapcsolatok (Cortese és mtsai 2013, Makris és mtsai 2008) és a különböző feladathelyzetekhez köthető kérgi aktivitásváltozások eltérései ADHD-s felnőttekben (Cortese és mtsai 2012, Hart és mtsai 2013) összhangban vannak a nyugalmi helyzetben, egészségeseken is azonosítható funkcionális ideghálózatok (Damoiseaux és mtsai 2006) ADHD-ban észlelt főbb zavaraiival.

A fronto-parietális hálózat

Ennek a hálózatnak a részei - DLPFC, ACC, inferior parietális lebeny, kisagy, nucleus caudatus - az egzekutív kontrollban játszanak szerepet. Bár az adatok inkonzisztensek, több vizsgálat is ezen területek csökkent aktivitását találta motoros gátlási, munkamemória és kognitív flexibilitást vizsgáló feladatokban (Cubillo és mtsai 2010,

2012, Ehlis és mtsai 2008) és összefüggést találtak a károsodás mértéke és az ADHD-s tünetek súlyossága között (Schneider és mtsai 2010) is.

A dorzális és ventrális figyelmi rendszer

A dorzális figyelmi rendszer a fronto-parietális hálózattal szoros kapcsolatban áll, de önálló funkcionális egységet képez (Fox és mtsai 2006). Részei az intraparietális sulcus és a frontális látómező, legfőbb feladata a célirányos figyelem szervezése, a figyelmi reorientáció. Működészavara mellett számos adat szól ADHD-s felnőttekben (Banich és mtsai 2009, Burgess és mtsai 2010, Dillo és mtsai 2010, Tamm és mtsai 2006).

A ventrális figyelmi rendszer feladata a személy számára releváns vagy a környezetből kiemelkedő ingerek észlelése esetén a zajló tevékenység megszakítása és a dorzális figyelmi rendszer aktiválása. Legfőbb része a temporális és parietális lebenyek határterülete (*temporoparietal junction*). Az ADHD-ban való szerepe még kérdéses.

Az alaphelyzeti hálózat (default mode network, DMN)

Ennek a középilonali agyi hálózatnak nyugalomban (éberén, célirányos feladat nélkül) a legnagyobb az aktivitása, ami negatív korrelációt mutat a célirányos hálózatok (pl. dorzális figyelmi rendszer vagy fronto-parietális hálózat) aktivitásával. Az anterior PFC és a PCC alkotja, amit kiegészít a dorzomediális PFC és a mediális temporális lebeny (Raichle és Snyder 2007).

Szinte minden mentális zavarban felmerült már a szerepe (Broyd és mtsai 2009). Felnőttkori ADHD-ban azt találták, hogy csökkent a hálózat részei közötti koherencia (Castellanos és mtsai 2008), valamint károsodott a feladathelyzetben aktív agyterületekkel (DLPFC, ACC) való kapcsolata (Hoekzema és mtsai 2013, Sato és mtsai 2012). Ennek az lehet a következménye, hogy célirányos feladatvégzés során nem csökken eléggé a DMN aktivitás, ami az ADHD-ra jellemző figyelemzavarhoz és a teljesítmény ingadozásához vezethet (Sonuga-Barke és Castellanos 2007).

A jutalmazó rendszer

A *delay aversion* modell (Bitsakou és mtsai 2009) szerint az ADHD-sok inkább a kisebb, de azonnali jutalmat választják a csak várakozás árán elérhető nagyobbval szemben. Ennek hátterében nem csak az impulzivitásnak van szerepe. Felnőttkori

ADHD-ban is igazolták a jutalom feldolgozás során a ventrális striatum és az OFC csökkent aktivitását (Edel és mtsai 2013, Ströhle és mtsai 2008), és az amygdala aktiváció növekedését a várakozáshoz társulva (Plichta és mtsai 2009).

Egyéb hálózatok

Egyelőre igen kevés adat áll rendelkezésre a vizuális (Ahrendts és mtsai 2011) és a motoros rendszer (Valera és mtsai 2010) működészavaráról felnőttkori ADHD-ban.

1.5. Elektrofiziológiai vizsgálatok felnőttkori ADHD-ban

Az elektrofiziológiai módszerek olcsóságuk és remek időbeli felbontásuk miatt hasznos alternatívát jelentenek a kognitív folyamatok neurobiológiai hátterének feltárásában (Banaschewski és Brandeis 2007). A nyugalmi és a feladathelyzetben regisztrált elektroencefalogram (EEG) mellett elsősorban a különböző ingerhelyzetekhez kötött potenciálváltozások, az ún. eseményfüggő potenciálok (ERP, vagy kiváltott válasz) használata terjedt el.

1.5.1. Kvantitatív EEG vizsgálatok

Felnőttkori ADHD-ban a nyugalmi EEG legkövetkezetesebben észlelhető eltérése - a gyermekkori adatokkal megegyezően (Barry és mtsai 2003a) - a lassú frekvenciasávok, elsősorban a theta sáv (4-7 Hz) nagyobb teljesítménye kontrollokhoz képest. A többi frekvenciasávot illetően kevésbé egyhangú az irodalom. Egy három korcsoportot összehasonlító vizsgálat (Bresnahan és mtsai 1999) szerint az életkor előrehaladtával a theta teljesítmény mindvégig nagyobb marad ADHD-sokban, míg a beta (13-30 Hz) teljesítmény gyermekkori elmaradása idővel normalizálódik, vagyis az ADHD csoporté közelít a kontrollokéhoz. Ezt a hiperaktív tünetek mérséklődésével hozták összefüggésbe. Az alfa sáv (7-13 Hz) esetén, az ADHD *hypoarousal* modelljével összhangban, megnövekedett teljesítményt (Koehler és mtsai 2009), és ellenkezőleg, fokozott aktivációra utalva, csökkent teljesítményt (Loo és mtsai 2009) egyaránt leírtak. A gyermekkori nyugalmi EEG kvantitatív elemzése előre jelezheti az ADHD felnőttkori kimenetelét (Clarke és mtsai 2011).

A vizsgálatok szerint az ADHD-s felnőttek fenntartott figyelmi (Loo és mtsai 2009) és munkamemória (Missonnier és mtsai 2013) feladatokban kompenzáló mechanizmusok révén nyújtanak a kontrollokhöz hasonló teljesítményt. Broyd és mtsai (2011) pedig nagyon alacsony frekvenciasávokat (0.02-0.2 Hz) vizsgálva azt találták, hogy az ADHD-s tünetek súlyosságától függően eltérő volt a figyelmi feladat hatására bekövetkező teljesítmény csökkenés lokalizációja, amit a már említett DMN ADHD-ban leírt működészavarával hoztak összefüggésbe.

1.5.2. ERP vizsgálatok

A korai szenzoros feldolgozás mellett elsősorban a gátlási, az ellenőrző, a hibaészlelési és a figyelmi folyamatok feltárására alkalmazzák az ERP módszert ADHD-ban.

ERP komponensek a gátlási és ellenőrző folyamatokban

A stop illetve a nogo ingerek (ld. 1.3. fejezet) által kiváltott komponenseket hagyományosan a gátlási folyamatok jellemzőinek tartják (Kenemans és mtsai 2005) és az ACC aktivációjával hozzák összefüggésbe. A stop jelet követő sikeres válasz hatására (vissza tudta tartani a választ) nagyobb P3 komponens (részletesen ld. 1.5.3 fejezet) keletkezik, mint a sikertelen választ követően. Ezek különbsége a stop P3 (Kok és mtsai 2004, van Boxtel és mtsai 2001), ami ADHD-s felnőttekben szignifikánsan kisebb (MacLaren és mtsai 2007). Bekker és mtsai (2005) ráadásul azt találták egy auditoros stop feladatban, hogy a kontrollok esetén a sikeres stop előtt, a sikertelenhez képest, az auditoros kéreg felett regisztrálható nagyobb N1 komponens ADHD-s felnőttek esetén hiányzott. Ez arra utal, hogy a figyelmi folyamatok zavara, már a korai szenzoros feldolgozásra is hatással lehet ADHD-ban (*top-down* kontroll zavara). Nogo hatására egészségesekben, a go által kiváltott hullámmal összehasonlítva, nagyobb, fronto-centrális eloszlást mutató N2 és P3 komponensek regisztrálhatók (Falkenstein és mtsai 1999, Fallgatter és mtsai 1997, Strik és mtsai 1998). ADHD-s felnőttekben ez a folyamat (ún. *nogo anteriorisation*) kevésbé kifejezett (Fallgatter és mtsai 2005). Megjegyzendő, hogy van, aki az N2 komponenst nem a gátlási folyamatok, hanem az ingerekkel kapcsolatos előzetes várakozás és az ezt követő értékelési folyamatok jelének tekinti (Nieuwenhuis és mtsai 2003).

Hibázást követő ERP komponensek

A hibás válaszokat követően regisztrálható kiváltott válasz komponensek - hibázás utáni negativitás (ERN), hiba pozitívítás (Pe) - elemzése a hibaészlelési folyamatok károsodását jelzi ADHD-ban (Geburek és mtsai 2012). Több vizsgálat a tudatos hibaészlelésre utaló Pe csökkenését találta ADHD-ban (O'Connell és mtsai 2009, Wiersema és mtsai 2009), valamint ennek összefüggését a figyelemzavar tüneteivel egészségesekben (Herrmann és mtsai 2009).

1.5.3. A P3 komponens és a figyelmi folyamatok vizsgálata

A P3 (vagy P300) kései ERP komponenst főleg a figyelmi folyamatok vizsgálatára használják. Nevét onnan kapta, hogy polaritása pozitív és az inger kezdete után átlagosan 300 ms-mal jelenik meg. Bár eltéréseit már számos pszichiátriai kórképben leírták (Bramon és mtsai 2004, Gilmore és mtsai 2010, Schulze és mtsai 2008), szerepe pontosan nem ismert. Olyan, az ADHD-ban is érintett egzekutív és figyelmi funkciókkal hozták összefüggésbe, mint a munkamemória frissítés, az esemény kategorizáció, a figyelmi erőforrás kihelyezés (*attentional resource allocation*) vagy a figyelmi reorientáció (Donchin és Coles 1988, Polich 2007). Felmerült, mint lehetséges endofenotípus ADHD-ban (Doyle és mtsai. 2005). A P3-nak több variánsa is ismert, melyek háttérben valószínűleg eltérő neurofiziológiai és kognitív mechanizmusok húzódnak meg.

A P3 általános leírása

A klasszikus *oddball paradigm*a során gyakori irreleváns ingert és ritka releváns ingert (célinger) közölnek a vizsgálati személlyel. A célingerre kell reagálni (pl. számolni az ingereket vagy megnyomni egy gombot). A célinger észlelésekor regisztrálható a klasszikus P3 komponens. Az oddball paradigma három ingert alkalmazó formájában a gyakori irreleváns és a ritka célinger mellett elterelő ingert is használnak (ritka és váratlan vagy figyelemfelkeltő inger). Ebben az esetben a célinger észlelésekor a klasszikus P3-nak megfelelő P3b, míg az elterelő inger észlelésekor az ún. *novelty* P3 vagy P3a komponens regisztrálható. A klasszikus P3 (és a P3b) komponens parietális eloszlást mutat a skalpon és feltételezett generátorai az inferior parietális, temporális és jobb oldali prefrontális területeken található (Polich 2007). A P3a maximális

amplitúdója fronto-centrálisan regisztrálható, jellemzően 60-80 ms-mal előbb, mint a P3b. Generátorai valószínűleg a prefrontális, insuláris és superior parietális kéregben vannak (Bledowski és mtsai 2004a, b, Downar és mtsai 2002, Horovitz és mtsai 2002, Kiehl és mtsai 2001, Kiss és mtsai 1989, Smith és mtsai 1990).

Válaszgátlást igénylő feladatokban is regisztrálhatók az előbbiektől eltérő, korábban már ismertetett P3 komponensek, mint a stop P3 és a nogo P3, melyek szintén fronto-centrális skalp eloszlást mutatnak és feltehetően az ACC működéséhez köthetők (ld. 1.5.2. fejezet). A továbbiakban a figyelmi folyamatok vizsgálatában használt, célingerhez kötött P3 (vagy P3b) részletesebb ismertetése következik.

A célingerhez kötött P3 fizikai jellemzői

A P3 amplitúdó nagysága összefügg a hullám generálásában résztvevő kéregterületek térfogatával (Ford és mtsai 1994) és tükrözi a kognitív igénybevétel mértékétől függően ráfordított figyelmi kapacitás vagy erőfeszítés nagyságát (Kok 2001, Wickens és mtsai 1983). A P3 latencia (az inger észlelésétől a hullám maximális amplitúdójáig eltelt idő) valószínűleg az inger feldolgozásához szükséges időt jelzi (Polich 2007). Közmegegyezés szerint az inger modalitása nem befolyásolja jelentősen a P3 amplitúdó nagyságát vagy a latencia hosszát. Ugyanakkor az interstimulus intervallum (ISI, az ingerek megjelenése közötti idő) hossza és az amplitúdó nagysága arányosak egymással (Key és mtsai 2005), bár ez az összefüggés valószínűleg nem közvetlen, hanem a célingerek közötti időtartam (TTI, *target-to-target interval*) nagyságán keresztül érvényesül (Gonzalez és mtsai 1999). A TTI növekedésével egyre nagyobb a P3 amplitúdó, majd kb. 6-8 sec fölött már nem érvényesül az összefüggés és nem változik vagy csökken a P3 amplitúdó nagysága (Polich és Bondurant 1997).

A célingerhez kötött P3 jellemzői ADHD-ban

Bár a vonatkozó adatok ellentmondásosak, gyermekkori ADHD-ban a célingerhez kötött P3 leggyakoribb eltérései go/nogo paradigmában az amplitúdó csökkenése és a hosszabb latencia (Barry és mtsai 2003b). Jelentősége ellenére felnőttkori ADHD-ban csupán kevés P3 vizsgálat történt.

Sawaki és Katayama (2006) egészséges felnőttek esetén vizsgálta az ADHD-s tünetek hatását a P3 amplitúdóra vizuális, három ingert alkalmazó oddball paradigmában. Az

elterelő inger és a célinger esetén regisztrált P3 komponensek amplitúdójából képzett hányados nagysága szoros korrelációt mutatott az ADHD-s tünetek súlyosságával. Ez azt jelenti, hogy minél több ADHD-s tünete volt valakinek, annál kevésbé hatékonyan használta a figyelmi kapacitását.

McPherson és Salamat (2004) auditoros, Wiersema és mtsai (2006) vizuális go/nogo paradigmában különböző ISI-eket alkalmazva a változó feladatnehézség (minél hosszabb az ISI, annál nagyobb figyelem szükséges) hatását vizsgálták ADHD-s és kontroll felnőttek esetén. McPherson és Salamat mind a három ISI (1, 2 és 4 sec) esetén azt találta, hogy az ADHD-sok P3b amplitúdója kisebb, latenciája hosszabb, mint a kontrolloké. Ugyanakkor az egészségeseken megfigyelhető ISI hatás (növekvő ISI mellett egyre hosszabb reakcióidő, több komissziós hiba, kisebb P3b amplitúdó és növekvő latencia) az ADHD csoportban - bár jelen volt - nem volt szignifikáns. Wiersema és mtsai vizsgálatában a hosszabb ISI (8 sec) esetén, a rövidebbel (2 sec) összehasonlítva, mindkét csoportban nagyobb volt a P3 amplitúdó, de ez a változás az ADHD csoportban kevésbé volt kifejezett, mint a kontrollok között. Mindkét vizsgálatban az ADHD aktivációs szint szabályozási zavar (*state regulation deficit*) elmélete (Sergeant 2005) alapján magyarázták az eredményeket: eszerint az egészségesektől eltérően ADHD-sok nem képesek az aktivációs szint megfelelő változtatásával alkalmazkodni a változó környezeti kihívásokhoz.

Rodriguez és Baylis (2007) vizuális go/nogo paradigmában kisebb P3 amplitúdót találtak, de a különbség csak a P3a komponens esetén volt szignifikáns az ADHD és a kontroll csoport között, amit azzal magyaráztak, hogy az ADHD-sok nem képesek elegendő figyelmi erőfeszítésre nehéz feladathelyzetben (a célinger azonosításához számok méretét is figyelni kellett a képernyőn).

Prox és mtsai (2007) vizuális, Barry és mtsai (2009) intermodális (auditoros célinger és vizuális irreleváns inger) go/nogo paradigmát alkalmazva, szignifikáns - bár egymáshoz képest ellentétes előjelű - különbséget csak a korai komponensek (N1, N2, P2) esetén találtak. A célingerhez kötött P3 amplitúdó eltérése egyik vizsgálatban sem volt szignifikáns. Mindkét munkacsoport arra a következtetésre jutott, hogy az ADHD-s felnőttek a korai szenzoros információ feldolgozás megváltozása (megnövekedett vagy a normálistól eltérő agyterületeken jelentkező aktiváció) révén tudják kompenzálni a

figyelemzavarukat, ami a kontrollokhhoz hasonló teljesítménymutatókban (reakcióidő, hibaarány) is jelentkezett.

Dhar és mtsai (2008) egészséges kontrollokat és diszlexiásokat hasonlítottak össze ADHD-s felnőttekkel egy jelzőingert is alkalmazó vizuális go/nogo feladatban. Míg a korai információ feldolgozás zavarát inkább diszlexiára tartották jellemzőnek, addig ADHD-sokban a P3 komponens által is jelzett késői folyamatok zavarát találták. Ugyanakkor eredményeik ellentmondásosak: a valid helyzetben (a jelzőinger helyesen jelzi előre a célinger helyzetét a képernyőn) a kontrollokhhoz képest szignifikánsan nagyobb P3 amplitúdót találtak, míg az invalid helyzetben (a jelzőinger az ellentétes oldalon jelenik meg, mint a célinger) kisebb volt a P3 amplitúdó, de az eltérés nem volt szignifikáns. A valid helyzetben talált eredményt kompenzatórikus folyamatok jeleként értelmezték (bár az ADHD-sok teljesítmény mutatói rosszabbak voltak, mint a kontrollokéi).

Az eddigiek mellett farmakológiai vizsgálatokban is használják a P3 komponent (egyéb ERP komponensekkel együtt) a figyelmi folyamatok monitorozására. ADHD-s gyermekekben metilfenidát hatására a P3 amplitúdó növekedését és a latencia csökkenését találták a kezelés előtti állapothoz képest (Hermens és mtsai 2005). Felnőtt ADHD-sokban hasonló változást nem sikerült kimutatni (Ohlmeier és mtsai 2007).

Összefoglalva elmondható, hogy az információ feldolgozás kései, a P3 ERP komponens által is megjelenített szakaszának zavara valószínű felnőttkori ADHD-ban, de a vonatkozó elektrofiziológiai adatok ellentmondásosak és hiányosak.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Felnőttkori ADHD-ban számos strukturális és funkcionális képalkotó vizsgálat utalt - többek között - a PFC, az ACC és a parietális kéreg és a fehérállomány károsodására. Az ezen agyterületek működészavarához köthető kognitív funkciók - elsősorban a figyelem és az egzekutív funkciók - zavarát elektrofiziológiai és neuropszichológiai vizsgálatok is igazolták ADHD-s felnőtteken.

Ismert az is, hogy felnőttkorban összefüggés van az ADHD tünetei - főleg a figyelemzavar - és az élet számos területén (iskolai vagy munkahelyi teljesítmény, interperszonális kapcsolatok, életminőség, stb.) jelentkező, klinikailag is jelentős funkcionális károsodás között, ami független attól, hogy teljesül-e az ADHD diagnózisa vagy sem. A funkcionális károsodás kialakulásában a figyelmi funkciók zavara mellett az egzekutív funkciók gyakran észlelhető károsodásának is lehet szerepe, de ez az összefüggés egyelőre nem kellően tisztázott.

2.1. A kutatás általános célkitűzései

A kutatás általános célja az volt, hogy felnőttkori ADHD-ban vizsgáljuk a kognitív funkciók - elsősorban a figyelem és az egzekutív funkciók - zavarának neurobiológiai hátterét, és a kognitív károsodásnak a klinikai tünetekkel és az azokhoz társuló funkcionális károsodással való esetleges összefüggéseit. A célok megvalósításához két - specifikus célokat megfogalmazó - vizsgálatot végeztünk, melyeket az elvégzésük időrendjében mutatok be.

2.2. Az első vizsgálat célkitűzései

A P3 eseményfüggő potenciál vizsgálata felnőttkori ADHD-ban

A kognitív funkciók neurobiológiai háttere vizsgálatának kiváló időbeli felbontás nyújtó módszere az eseményfüggő potenciálok alkalmazása. A már számos pszichiátriai kórképben vizsgált P3 potenciál olyan figyelmi és egzekutív funkciókhoz köthető, mint a munkamemória frissítése, az esemény kategorizáció, a figyelmi erőforrás kihelyezés vagy a figyelmi reorientáció, ezért vizsgálatának ADHD-ban is nagy a jelentősége. Az ADHD-s gyermekeken végzett vizsgálatok eredményei igen ellentmondásosak.

Felnőtteken pedig csupán néhány vizsgálat történt és az eredmények szintézise egyelőre hiányzik.

Első vizsgálatomban a következő kérdésekre kerestem választ a felnőttkori ADHD-ban végzett P3 potenciál vizsgálatok metaanalízise segítségével:

1. Van-e - és ha igen, akkor milyen - különbség az ADHD-s és az egészséges felnőttek között a célingerhez kötött P3 potenciál jellemzőit tekintve?
2. Vannak-e - és ha igen, akkor milyen - összefüggések a célingerhez kötött P3 potenciál jellemzői és a nem és az életkor között felnőttkori ADHD-ban?

2.3. A második vizsgálat célkitűzései

Az ADHD tünetei, az egzekutív és figyelmi funkciók és a funkcionális károsodás összefüggéseinek vizsgálata felnőtt lakossági mintán

A korábban leírtakra alapozva a második vizsgálatban két kérdést vizsgáltunk egy felnőtt lakossági minta - ADHD szűrőteszt segítségével kiválasztott - alanyain:

1. Vannak-e - és ha igen, akkor milyen - összefüggések az ADHD klinikai jellemzői (tünetek típusa és száma) és a funkcionális károsodás jelenléte között?
2. Vannak-e - és ha igen, akkor milyen - összefüggések az egzekutív és figyelmi funkciókat mérő neuropszichológiai tesztek eredményei és a funkcionális károsodás jelenléte között?

3. MÓDSZEREK

3.1. Az első vizsgálat módszerei

A célingerhez kötött P3 potenciál felnőttkori ADHD-ban észlelhető jellegzetességeit a témában megjelent közlemények metaanalízise segítségével vizsgáltuk. Döntésünket az indokolta, hogy a metaanalízis módszere, azon túl, hogy lehetővé teszi a korábbi eredmények szintézisét, több előnnyel is bír (Dinya 2011) egy egyedi vizsgálathoz képest: az elemszám növekedésével nő a statisztikai erő, és feloldhatóvá válnak az eddigi eredmények közötti ellentmondások (ld. 1.5.3. fejezet).

Keresési stratégia

Az Ovid Medline és a PsychINFO adatbázisokban végeztünk keresést a megfelelő publikációk után az 1994. január és 2009. december közé eső időablakban. A keresőszavak a következők voltak: ADHD, adult, adulthood, EEG, electroencephalography, ERP, evoked potential, event related potential, electrophysiology, psychophysiology és neurophysiology. Az azonosított cikkek irodalomjegyzékét is áttekintettük.

A metaanalízisbe való bevonási kritériumok a következők voltak:

- angol nyelvű publikáció
- felnőtt ADHD-s és illesztett egészséges kontroll csoportot
- DSM-IV kritériumok szerinti ADHD diagnózis
- célingerhez kötött P3 adatok mindkét csoportból.

Két tanulmányt (Bekker és mtsai 2005, MacLaren és mtsai 2007), amelyek stop P3 adatokat közöltek, kizártuk a metaanalízisből, mivel ez a komponens nem tartozott a metaanalízis tárgyához.

A fenti bevonási és kizárási kritériumok alapján összesen hat tanulmány felelt meg a metaanalízis céljainak.

A releváns adatok kinyerése

A hat bevont vizsgálat módszertani szempontból igen heterogén volt. A közölt adatokat különböző feladathelyzetekben nyerték és eltértek egymástól az ingermodalitás, az ISI

és a vizsgált ERP komponens tekintetében is. Megkíséreltük, hogy mindegyik vizsgálatból olyan adatokat vonjunk be, amelyek összehasonlíthatók és megfelelnek a metaanalízis céljainak.

Az egyes tanulmányokban alkalmazott ISI-k igen széles időtartományba estek (550-8400 ms), és két tanulmányban (McPherson és Salamat 2004, Wiersema és mtsai. 2006) több, mint egy ISI-t alkalmaztak. Bár az ISI hossza befolyásolhatja a P3 jellemzőit, a vizsgálatok alacsony számára tekintettel mindkét tanulmányból két különböző ISI-hez tartozó adatokat vontunk be az elemzésbe (ld. alább). A hat vizsgálat demográfiai és módszertani adatait a 2. és a 3. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat A metaanalízisbe bevont vizsgálatok alanyainak demográfiai adatai

Vizsgálat	ADHD			Kontroll		
	Elem- szám (<i>n</i>)	Átlag életkor (év)	Férfiak aránya (%)	Elem- szám (<i>n</i>)	Átlag életkor (év)	Férfiak aránya (%)
Barry és mtsai. (2009)	18	21.9	100	18	20.6	100
Dhar és mtsai. (2008)	16	33.1	100	16	33.7	100
McPherson és Salamat (2004)	11	25 ^a	55	20	21 ^a	- ^b
Prox és mtsai. (2007)	12	31.8	75	12	31.6	75
Rodriguez és Baylis (2007) ^c	48	19.5	47	16	19.5	47
Wiersema és mtsai. (2006)	19	32.1	100	19	31.2	100

^a McPherson és Salamat csak az életkori adatok szélső értékeit közölték (19-31 év az ADHD és 17-25 év a kontroll csoportban). A táblázatban ezek számtani középértéke szerepel.

^b Hiányzó adat.

^c Rodriguez és Baylis csak a teljes minta adatait közölték (átlag életkor és férfiak aránya).

A bevont adatok ismertetése vizsgálatonként

Barry és mtsai (2009) számos auditoros célingerhez kötött és vizuális nem célingerhez kötött ERP komponenszt regisztráltak egy intermodális go/nogo paradigmában. A célingerhez kötött P3 adatokat vontuk be.

Dhar és mtsai. (2008) vizuális folyamatos teljesítmény feladat során a próbák kétharmadánál jelzőingert is használtak, ami valid volt, ha a monitor célingerrel megegyező oldalán, és invalid, ha azzal ellentétes oldalon jelent meg. Vizsgálatukban a jelző ingert is tartalmazó próbák során regisztrált, célingerhez kötött N2 és P3

3. táblázat A metaanalízisbe bevont vizsgálatok elektrofiziológiai és módszertani adatai

Vizsgálat	Paradigma ^a	Modalitás ^b	ISI (ms)	Célinger (%) ^c	Elektróda ^d
Barry és mtsai. (2009)	Go/Nogo	Auditoros	1030	20	Átlag
Dhar és mtsai. (2008)	Go/Nogo	Vizuális	1250	33	CP
McPherson és Salamat (2004) ^e	Go/Nogo	Auditoros	1000	75	CPz
McPherson és Salamat (2004) ^f	Go/Nogo	Auditoros	2000	75	CPz
Prox és mtsai. (2007)	Go/Nogo	Vizuális	1300-2100	50	P
Rodriguez és Baylis (2007)	Go/Nogo	Vizuális	550-950	18	Pz
Wiersema és mtsai. (2006) ^g	Go/Nogo	Vizuális	1700-2300	75	Pz
Wiersema és mtsai. (2006) ^h	Go/Nogo	Vizuális	7600-8400	75	Pz

26

ISI: interstimulus intervallum; Go/Nogo: két ingert használó oddball paradigma; Célinger: a reakciót igénylő inger a Go/Nogo paradigmában; Átlag: kilenc frontális, centrális és parietális elektróda pozícióban regisztrált aktivitás átlaga; CP, CPz, P, Pz: különböző centroparietális és parietális elektróda pozíciók a skalpon.

^a A P3 kiváltására használt paradigma a vizsgálatban.

^b A célinger modalitása a paradigmában.

^c A célinger valószínűsége a paradigmában.

^d A P3 regisztrációjára szolgáló elektróda pozíció a skalpon.

^{e, f} McPherson és Salamat vizsgálatában az 1000 ms (e) és a 2000 ms (f) ISI-hez tartozó adatok.

^{g, h} Wiersema és mtsai vizsgálatában a gyors (1700-2300 ms) (g) és lassú (7600-8400 ms) (h) ISI-hez tartozó adatok.

komponenseket elemezték. Mivel nem közöltek számadatokat, a metaanalízis számára megbecsültük az invalid próbákban a célingerhez kötött P3 komponens átlagos amplitúdóját. Ehhez kézi, terület alapú méréseket végeztünk a 300 és 500 ms közötti intervallumon a jobb és bal oldali CP3 és CP4 elektróda pozíciókban, az invalid próbák során regisztrált, célingerhez kötött ERP hullám főátlagok ábráin (Dhar és mtsai 2008, 2021. oldal, 7. ábra e-h).

McPherson és Salamat (2004) auditoros go/nogo paradigmában nyertek három különböző ISI (ISI1 - 1000 ms, ISI2 - 2000 ms, ISI4 - 4000 ms) feltétel mellett P3a és P3b komponenseket. A metaanalízisbe az ISI1 és ISI2 feltételek mellett nyert P3b adatokat vontuk be.

Prox és mtsai (2007) vizuális go/nogo paradigmában nyertek, egyebek mellett, P3 komponenseket, de nem közöltek számadatokat. Kérésünkre megküldték a P3/P4 elektróda pozícióhoz tartozó α hiba értékét ($p = 0.267$). Ez alapján becsültük meg a P3 komponensre vonatkozó hatáserősséget a metaanalízis számára.

Rodriguez és Baylis (2007) vizuális go/nogo paradigmában, két különböző feltétel esetén nyert P3a és P3b adatokat közöltek. Az egyik feltétel esetén a célinger jelentkezésekor meg kellett nyomni a gombot (respond-to-target), a másik esetén (suppress-to-target) nem szabadott megnyomni. A metaanalízisbe a respond-to-target feltétel során nyert P3b adatokat vontuk be.

Wiersema és mtsai. (2006) vizuális go/nogo paradigmában, két különböző ISI feltétel (gyors - 1700-2300 ms és lassú - 7600-8400 ms) mellett nyertek P3 komponenseket. Mindkét feltétel mellett nyert adatokat bevontuk a metaanalízisbe.

A P3 latencia és teljesítmény adatok elemzését nem tudtuk elvégezni az elegendő mennyiségű adat hiánya miatt. Az elérhető adatok áttekintését szolgálja a 4. és 5. táblázat.

Statisztikai módszerek

A felnőtt ADHD-s és a kontroll csoportok közötti különbség meghatározása céljából kiszámoltuk a vizsgálatok összevont hatáserősségét (Cohen d). A Cohen d-t a két csoport átlagai különbségének és a csoportok standard deviációi átlagának hányadosaként határoztuk meg. Minél közelebb van a Cohen d a nullához, annál kisebb

a különbség a két csoport között. A Cohen *d* abszolút értékei 0.20 és 0.39 között kicsi, 0.40 és 0.69 között közepes és 0.70 fölött nagy hatáserősséget jeleznek.

Az egyes vizsgálatok ADHD-s és kontroll csoportjai közötti különbségek összevont hatáserősségének becsléséhez, valamint a hatáserősség és az életkor és a nem közötti összefüggések vizsgálatára véletlen hatás meta-regressziós analízis végeztünk. A meta-regressziós analízis alapja van Houwelingen és mtsai (2002) generális lineáris kevert modell (rögzített és véletlen hatásokat is magába foglaló) technikája volt, ami a közelítő valószínűség módszerét használja. Az egyes vizsgálatok hatáserőssége mellett a vizsgálatokhoz tartozó demográfiai adatokat, mint az átlag életkor (év) és a nemi összetétel (a férfiak százalékos aránya) kovariánsként vettük figyelembe. Az ADHD-s és a kontroll csoportok közötti összevont hatáserősséget a DerSimonian-Laird módszer (DerSimonian és Laird 1986) segítségével becsültük meg, ami a kevert modell véletlen hatás komponensein alapul.

4. táblázat A metaanalízisbe bevont vizsgálatok P3 latencia adatai

Vizsgálat	ADHD	Kontroll
	P3 latencia (SD) (ms)	
Barry és mtsai. (2009)	309.5 (4.3)	316.5 (3.1)
Dhar és mtsai. (2008)	- ^e	- ^e
McPherson és Salamat (2004) ^a	482.57 (79.35) ^f	354.96 (32.26) ^f
McPherson és Salamat (2004) ^b	467.17 (98.88) ^g	375.69 (23.82) ^g
Prox és mtsai. (2007)	- ^e	- ^e
Rodriguez és Baylis (2007)	548.3 (57.9)	577 (54.2)
Wiersema és mtsai. (2006) ^c	- ^e	- ^e
Wiersema és mtsai. (2006) ^d	- ^e	- ^e

^{a, b} McPherson és Salamat vizsgálatában az 1000 ms (a) és a 2000 ms (b) interstimulus intervallumhoz (ISI) tartozó adatok.

^{c, d} Wiersema és mtsai vizsgálatában a gyors (1700-2300 ms) (c) és lassú (7600-8400 ms) (d) ISI-hez tartozó adatok.

^e Hiányzó adat.

^{f, g} Az ADHD csoport P3 latenciája szignifikánsan hosszabb volt ($p < 0.001$).

5. táblázat A metaanalízisbe bevont vizsgálatok teljesítmény adatai

Vizsgálat	ADHD	Kontroll	ADHD	Kontroll	ADHD	Kontroll
	Komissziós hiba (SD) (%)	Komissziós hiba (SD) (%)	Omissziós hiba (SD) (%)	Omissziós hiba (SD) (%)	Reakcióidő (SD) (ms)	Reakcióidő (SD) (ms)
Barry és mtsai. (2009)	_e	_e	_e	_e	_f	_f
Dhar és mtsai. (2008)	_g	_g	_g	_g	_g	_g
McPherson és Salamat (2004) ^a	2.35 (1.73) ^h	1.05 (1.06) ^h	1.65 (2.62)	0.53 (1.92)	461.45 (74.94)	423.89 (75.22)
McPherson és Salamat (2004) ^b	3.45 (2.11) ⁱ	1.38 (1.41) ⁱ	2 (3.32)	0.6 (2.24)	468.1 (85.2)	451.37 (78.69)
Prox és mtsai. (2007)	_f	_f	_f	_f	549 (69)	534 (42)
Rodriguez és Baylis (2007)	_j	_j	_j	_j	_j	_j
Wiersema és mtsai. (2006) ^c	10.9 (7.1)	6.8 (5.7)	<2	<2	432 (45)	435 (52)
Wiersema és mtsai. (2006) ^d	7.4 (5.7)	5.4 (6.3)	<2	<2	510 (67) ^k	467 (65) ^k

SD: standard deviáció.

^{a, b} McPherson és Salamat vizsgálatában az 1000 ms (a) és a 2000 ms (b) interstimulus intervallumhoz (ISI) tartozó adatok.^{c, d} Wiersema és mtsai vizsgálatában a gyors (1700-2300 ms) (c) és lassú (7600-8400 ms) (d) ISI-hez tartozó adatok.^e Barry és mtsai nem közöltek számadatokat. Vizsgálatukban nem találtak szignifikáns különbséget az ADHD és a kontroll csoport között; mindkét csoport nagy pontossággal teljesített.^f Hiányzó adat.^g Dhar és mtsai nem közöltek számadatokat. Vizsgálatukban variancia analízis során az ADHD faktor szignifikáns hatását találták a hibaszázalék ($p = 0.047$, kevésbé pontos), a reakcióidő (RT) ($p = 0.038$, lassúbb) és a RT variabilitás ($p = 0.004$, variábilisabb) tekintetében.^h Az ADHD csoport szignifikánsan több komissziós hibát vétett ($p = 0.001$).ⁱ Az ADHD csoport szignifikánsan több komissziós hibát vétett ($p < 0.001$).^j Rodriguez és Baylis vizsgálatukban azt találták, hogy a kontroll csoport jelérzékenysége (d' , Theory of Signal Detection) szignifikánsan nagyobb az ADHD csoporténál ($p = 0.0005$). A RT tekintetében nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között.^k Az ADHD csoport RT-je szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0.008$).

3.2. A második vizsgálat módszerei

3.2.1. A vizsgálat általános leírása

Saját vizsgálatunk egy nagyobb kutatás részeként valósult meg, ami a felnőttkori ADHD epidemiológiáját, klinikai, pszichopatológiai és neuropszichológiai jellemzőit és genetikai hátterét vizsgálta Magyarországon lakossági mintán. A kutatásnak két része volt: a betegek szűrése és a részletes klinikai vizsgálat fázisa.

A szűrés fázisa 2006. júniusa és 2007. júniusa között zajlott 17 budapesti háziiorvosi praxisban. A bevonási kritérium a 18 és 60 év közötti életkor és az idegrendszeri betegség hiánya volt. Az egymás után érkező betegeknek a háziorvos asszisztense adta át az ASRS szűrő változatát (ld. 8-9. oldal), a kiszűrt betegeket pedig a háziorvos kérte meg a vizsgálat második részében való részvételre. A 3529 betegből 279-nek lett pozitív a szűrési eredménye. Közülük 82 visszautasította a további részvételt, 36 pedig nem jelent meg a későbbi vizsgálaton.

A részletes klinikai vizsgálat fázisában 161 személy vett részt. A demográfiai adatok felvétele és a diagnózis felállítása mellett a komorbid pszichiátriai zavarok és a neuropszichológiai funkció értékelése és genetikai mintavétel történt. A klinikai interjúkat három erre kiképzett vizsgáló vette fel (2 pszichológus és 1 pszichiáter rezidens). A résztvevők a genetikai mintavételhez való hozzájárulásukért 2000 Ft értékű ajándékutalványt kaptak.

A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően és a helyi etikai bizottság engedélyével lett kivitelezve. A résztvevők mind írásos tájékozott beleegyezést adtak. A vizsgálati összeállítás további részleteit illetően utalunk Bitter és mtsai (2010) cikkére (288-290. oldal).

3.2.2. A saját vizsgálat leírása

Vizsgálatunkban a kutatás második részében nyert demográfiai és klinikai adatokat és a neuropszichológiai eredményeket használtuk fel. A bevont 161 személyből háromnak hiányosak voltak a vizsgálatunk számára releváns adatai (ld. alább), ezért ezeket a saját vizsgálatban nem használtuk fel. Az elemzésünkbe bevont 158 személy átlagéletkora (SD) 41.5 (11.6) év volt, közöttük 42 férfi (27%) és 116 nő (73%) volt.

Klinikai jellemzők vizsgálata

A kutatás vezetői által kifejlesztett klinikai interjú egy strukturált és egy kötetlen részből állt. A strukturált rész tartalmazta az ADHD diagnosztikus kritériumait gyermekkorban (20 tétel: 18 tünet, életkori kezdet és funkcionális károsodás) és felnőttkorban (19 tétel: 18 tünet és funkcionális károsodás). A felnőttkori ADHD diagnózisának feltétele az volt, hogy a személynél már gyermekkorában is fennállt a zavar és felnőttkorában is kimerítette a diagnosztikus kritériumokat. A funkcionális károsodás megléte vagy hiánya azon alapult, hogy az interjút megelőző fél évben fennállt-e egy tünet és az okozott-e klinikailag is jelentős szenvedést és/vagy károsodást a szociális, iskolai vagy foglalkozási működésben. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálat kifejezetten az ADHD magtüneteihez köthető funkcionális károsodás jelenlétét mérte fel a bevont személyek önértékelésére alapozva, de a funkcionális károsodás további jellemzőit és mértékét nem vizsgálta.

Az interjú kötetlen része kb. 20-30 percig tartott és arra szolgált, hogy előre rögzített szempontok mentén gyűjtsön a klinikai diagnózist alátámasztó információkat. A begyűjtendő információk a következők voltak: terhesség alatti szövődmények; fejlődési problémák; családi háttér (kapcsolatok, rövid történet); óvodai viselkedés (kapcsolatok, alkalmazkodási nehézségek); iskolai évek (tanulmányok, magatartás, kapcsolat a kortársakkal és a pedagógusokkal); munka (konfliktusok a munkatársakkal és a felettesekkel, gyakori foglalkozás vagy munkahely váltások); emberi kapcsolatok; elégedett-e az életével (ha nem, akkor min változtatna?).

A vizsgálatban alkalmazott tünetbecslő és neuropszichológiai mérőeszközök

A klinikai vizsgálat mellett a résztvevők kitöltötték a Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála Önértékelő változatát (CAARS-S) a panaszok pontosabb felmérésére és felvételre került egy részletes neuropszichológiai tesztcsomag is (Magyar Wechsler Intelligencia Vizsgálat, Stroop Teszt, Rey Emlékezeti Teszt, Betű- és kategóriafluencia Vizsgálat, Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt, Trail Making Teszt), aminek csak bizonyos elemeit vontuk be az elemzésbe. A vizsgálat során olyan neuropszichológiai funkciók mérését tűztük ki célul, melyek az ADHD lehetséges kognitív endofenotípusai: RT variabilitás, válaszgátlás, feldolgozási sebesség, munkamemória és szempontváltás. Ennek

megfelelően a neuropszichológiai tesztsomagnak csak egyes elemeit ismertetjük részletesen (6. táblázat). Ezek mellett mértük még a résztvevők IQ-ját.

6. táblázat A neuropszichológiai funkciók vizsgálatára használt tesztek

Neuropszichológiai funkció	Neuropszichológiai teszt
Magyar Wechsler Intelligencia Teszt	
Rövid távú memória	Számismétlés
Munkamemória	Számismétlés (fordított)
Munkamemória	Számolás
Szempontváltás, Feldolgozási sebesség	Rejtjelezés
Conners Folyamatos Teljesítmény Teszt	
Fenntartott figyelem	Omissziós hiba
Válaszgátlás	Komissziós hiba
Válaszgátlás	RT
Fenntartott figyelem	RT variabilitás
Éberség/aktiváció	RT ISI ^a
Trail Making Teszt	
Fenntartott figyelem, Feldolgozási sebesség	A, teljesítés időtartama
Szempontváltás, Munkamemória	B, teljesítés időtartama
Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt	
Szempontváltás, Munkamemória	Teljesített kategóriák
Szempontváltás, Munkamemória	Konceptuális válasz
Szempontváltás, Munkamemória	Összes hiba
Szempontváltás, Munkamemória	Perszeveratív hiba

RT: reakcióidő; ISI: interstimulus intervallum.

^a Az átlagos RT különböző ISI-k hatására bekövetkező változását jellemző érték.

A **Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála - Önértékelő változat (CAARS-S)** (Conners és mtsai 1999) egy 66 tételből álló önértékelő skála, ami a felnőttkori ADHD tüneteinek jelenlétét és súlyosságát méri tünetcsoportok szerint. A vizsgálatban a DSM-IV ADHD tünetek összpontszámot és 4 alskála pontszámait használtuk: Figyelemzavar/Memória problémák, Hiperaktivitás/Nyugtalanság, Impulzivitás/Érzelmi labilitás és Problémák az önképpel.

A **Magyar Wechsler Intelligencia Tesztet (MAWI-R)** (Wechsler 1981) használtuk a résztvevők IQ-jának mérésére. Emellett négy, az egzekutív funkciók mérésére is alkalmas részpróba pontszámait is közöljük. A *Számismétlés* próbában a résztvevőknek a vizsgáló által felolvasott számsorokat kell elismételniük. Ez a próba a rövid távú memória és a figyelmi kapacitás mérésére alkalmas. A *Fordított számismétlés* próba a munkamemória mérésére használható: a felolvasott számokat visszafelé kell elismételni.

A *Számolás* próba szintén a munkamemóriát méri. A *Rejtjelezés* próbában minél több szimbólumot kell számoknak megfeleltetni 120 ms alatt. Ez a próba a szempontváltás és a feldolgozási sebesség mérésére szolgál.

A **Conners Folyamatos Teljesítmény Teszt (CPT II)** (Conners 2000) egy standardizált számítógépes teszt, melynek során 1, 2 és 4 mp-es időközökben 250 ms időtartamra betűk jelennek meg a képernyőn. A résztvevőknek az X kivételével minden betű esetén meg kell nyomniuk egy gombot. Az X esetén, ami a ritka célinger, vissza kell tartaniuk a választ. A résztvevőknek a teszt 14 perces időtartama alatt végig reagálniuk kell a betűkre. A CPT II számos változója közül a következőket használtuk: az omissziós hibák (kihagyott válaszok) számát és a RT variabilitást (az átlagos RT standard hibája) a fenntartott figyelem mérésére; komissziós hibák (felesleges gombnyomás) számát és az átlagos RT-t az impulzivitás és a válasz gátlás mérésére; és az átlagos RT különböző ISI-k hatására bekövetkező változását jellemző értéket annak mérésére, hogy az aktiváció/éberség szintje hogyan változik a feladat nehézségétől függően.

A **Trail Making Teszt (TMT)** (Reitan és Wolfson 1985) két részből áll. Az A részben az a résztvevők feladata, hogy számokat tartalmazó köröket kössenek össze egy vonallal a számok növekvő sorrendjében. A B részben számokat és betűket tartalmazó köröket kell összekötni felváltva a számok növekvő sorrendje ill. az ABC rend szerint. A teszt teljesítésének idejét az A rész estén a fenntartott éberség és a feldolgozási sebesség mérésére, míg a B résznél a szempontváltás és a munkamemória jellemzésére használják.

A **Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt (WCST)** (Heaton 1981) széles körben alkalmazott próba a szempontváltás és a munkamemória értékelésére. A teszt geometriai alakzatokat ábrázoló kártyákból áll, melyek eltérnek egymástól az alakzatok színe, alakja és száma szerint. A résztvevők feladata, hogy a vizsgáló visszajelzései alapján (helyes vagy nem helyes) felismerjék a szabályt és a kezdeti négy kártya alá megfelelő sorokat rakjanak ki. Tíz helyes sor után a vizsgáló bejelentés nélkül megváltoztatja a szabályt, amire a résztvevőnek ismét rá kell jönnie a visszajelzések alapján és újra kirakni 10 helyes sort. A feladat 64 próbáig és/vagy 6 helyes kategória teljesítéséig tart. Vizsgálatunkban a teljesített kategóriák, a konceptuális válaszok, az összes hiba és a perszeveratív hibák számát közöljük.

A részletes felmérést követően a résztvevőket (158 fő) két csoportba osztottuk aszerint, hogy fennállt-e náluk funkcionális károsodás (73 fő) vagy nem (85 fő). Ezek után megvizsgáltuk, hogy van-e különbség a két csoport között a demográfiai mutatók (nem, életkor, iskolázottság), az IQ, a klinikai jellemzők (DSM-IV tünetek), a CAARS-S pontszámok és a vizsgált neuropszichológiai jellemzők tekintetében.

Megjegyzendő, hogy a vizsgálat összeállításából adódóan a vizsgálati mintánk két szempontból eltért a felnőttkori ADHD irodalomban leggyakrabban közölt mintáktól, ami befolyásolhatta az eredményeink összevetését az irodalmi adatokkal. Egyrészt a mintánkban a szokásosnál jóval nagyobb volt a nők aránya (több mint kétharmad). Másrészt a pozitív szűrési eredmény következtében a mintánk az állapotsúlyosság tekintetében - mintegy kontinuumot képezve a kettő között- elvált az egészséges személyektől és, részben, az ADHD diagnózisú személyektől is.

Statisztikai módszerek

A csoportok (funkcionális károsodás van/nincs) közötti különbségeket a folytonos változók tekintetében kovariancia analízis segítségével vizsgáltuk. Mindegyik változót (tünetek száma, CAARS-S összpontszám és alsókálák pontszámai, neuropszichológiai tesztek eredményei) önálló függő változóként használtuk az elemzésben. A vizsgálati csoport volt a független változó. Tekintettel arra, hogy a két csoport különbözött az életkor és a nemi arányok tekintetében, ezeket a változókat kovariánsként bevontuk az elemzésbe.

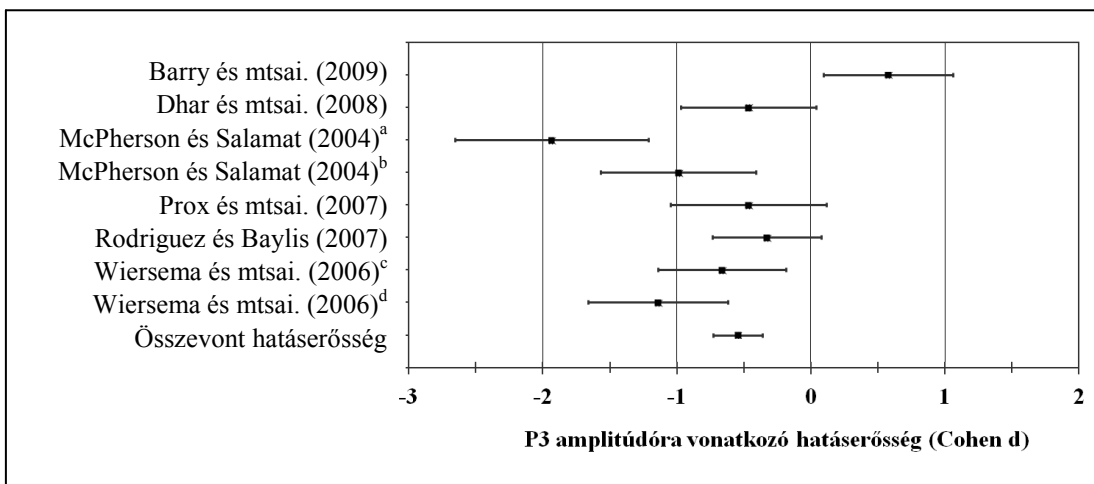
Logisztikus regressziós analízis segítségével vizsgáltuk a funkcionális károsodás és az összes tünet ill. az egyes tünetcsoportokhoz tartozó tünetek száma közötti prediktív összefüggést. A funkcionális károsodás, mint dichotom változó (van/nincs) volt a függő változó és a tünetszámok voltak a független változók. Az esélyhányados (95% konfidencia intervallum (CI)) statisztikát használtuk az összefüggés erősségének jellemzésére. A két oldalú alfa = 0.05 jelezte a statisztikai szignifikancia szintjét. Az összes statisztikai elemzéshez a SAS 9.2 verzióját használtuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az első vizsgálat eredményei

A metaanalízisbe bevont hat vizsgálatban 154 ADHD-s és 140 korban és nemből illesztett kontroll személy vett részt. Az átlagéletkor (SD) 27.6 (5.3) év volt az ADHD csoportban és 26.2 (6.2) év a kontrollok között. Mindkét csoportban 17 és 57 év között volt az alanyok életkora. A férfiak átlagos gyakorisága 78.9% volt az ADHD és 87% a kontroll csoportban.

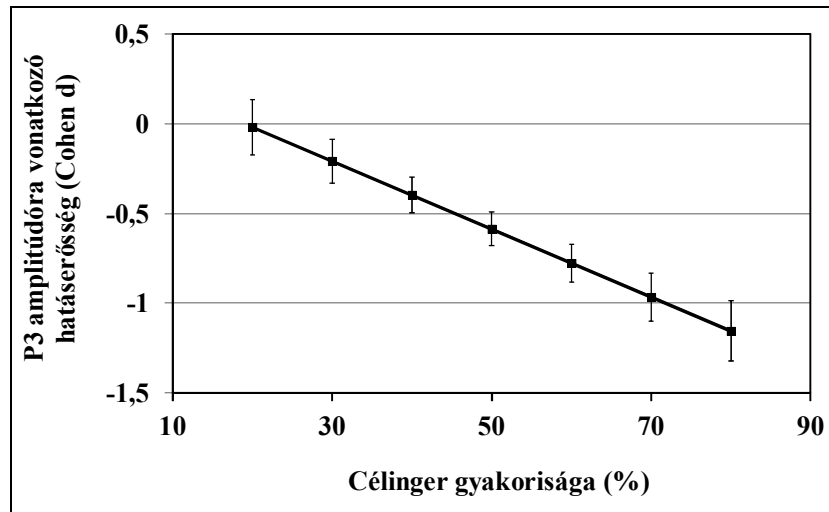
A meta-regressziós analízis eredményei szerint a P3 amplitúdóra vonatkozó összevont hatáserősség közepes volt: Cohen $d = -0.55$ ($p = 0.0006$, 95% CI = $-0.76 - -0.33$). Az összevont hatáserősségre vonatkozó becslés negatív értéke (és a nullát nem tartalmazó CI) azt jelzi, hogy a kontrollokkal összehasonlítva az ADHD-s betegeknek a célinger észlelése során regisztrált P3 amplitúdója szignifikánsan kisebb volt. Az egyes vizsgálatokhoz tartozó hatáserősségek $d = -1.93$ és $d = 0.58$ között változtak. Megjegyezzük, hogy pozitív hatáserősséget csupán egy vizsgálatnál találtunk (1. ábra).



1. ábra A metaanalízisbe bevont vizsgálatok P3 amplitúdóra vonatkozó egyéni és becsült összevont hatáserőssége (Cohen d , 95% konfidencia intervallum).

^{a, b, c, d} McPherson és Salamat, és Wiersema és mtsai. vizsgálataiban a különböző interstimulus intervallumokhoz (1000 ms (a), 2000 ms (b), 1700-2300 ms (c) és 7600-8400 ms (d)) különböző hatáserősségek tartoznak.

A P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség és az egyes vizsgálatokban alkalmazott célinger gyakoriság között szignifikáns összefüggést találtunk ($\beta = -0.019$, 95% CI = -0.03 - -0.008, $t = -4.29$, $p = 0.0078$). Minél gyakoribb volt a célinger, annál inkább negatív (vagyis abszolút értékét tekintve nagyobb) volt a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség (2. ábra).

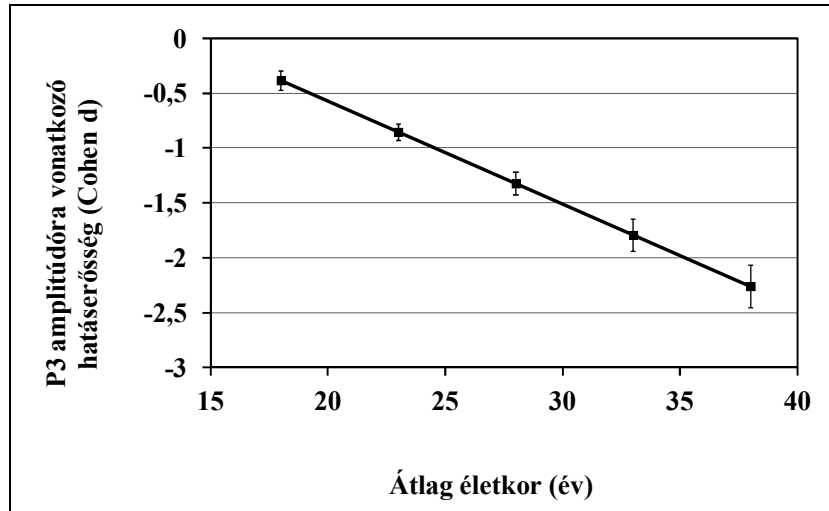


2. ábra A P3 amplitúdóra számított hatáserősség (Cohen d) és a célinger gyakorisága közötti kapcsolat (a metaregressziós analízis során az átlagos interstimulus intervallumra korrigálva).

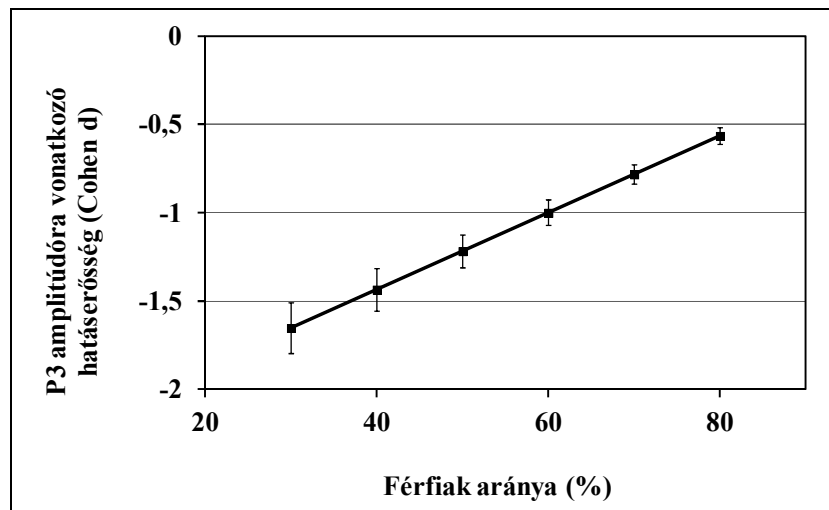
Emellett vizsgáltuk, hogy a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség változik-e a demográfiai jellemzők (életkor, nem) függvényében az egyes vizsgálatokban. A metaregressziós analízis eredményei szignifikáns összefüggést jeleztek az ADHD-s betegek átlagéletkora és a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség között ($\beta = -0.094$, 95% CI = -0.151 - -0.036, $t = -4.18$, $p = 0.0087$). Az összefüggést a 3. ábrán mutatjuk be egyenlő nemi eloszlásra való korrekciót követően. Amint látszik, minél magasabb a felnőtt ADHD-s betegek átlagéletkora, annál inkább negatív a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség.

Az egyes vizsgálatok ADHD-s csoportjainak nemi összetétele (a férfiak százalékos aránya) és a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség között szintén szignifikáns összefüggést jelzett a meta-regressziós analízis ($\beta = 0.022$, 95% CI = 0.008 - 0.036, $t = 4.02$, $p = 0.01$). Az összefüggést, a minta átlagéletkorára korrigálva, a 4. ábrán mutatjuk be. Látható, hogy minél nagyobb a férfiak aránya az ADHD csoportban, annál kevésbé

negatív (vagyis abszolút értékét tekintve kisebb) a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség.



3. *ábra* A P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség (Cohen d) és az ADHD csoport átlag életkora közötti kapcsolat (a metaregressziós analízis során egyenlő nemi arányokra korrigálva).



4. *ábra* A P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség (Cohen d) és az ADHD csoport nemi összetétele (férfiak aránya) közötti kapcsolat (a metaregressziós analízis során a minta átlag életkorára korrigálva)

4.2. A második vizsgálat eredményei

A demográfiai jellemzők vizsgálata során szignifikáns különbséget találtunk a résztvevők két csoportja között az életkor és a nemi eloszlás (a férfiak aránya) vonatkozásában. A funkcionális károsodással bíró résztvevők életkora szignifikánsan alacsonyabb volt és szignifikánsan több volt közöttük a férfi, azokkal összehasonlítva, akiknek nem volt funkcionális károsodása. Az iskolázottság és az IQ tekintetében nem találtunk különbséget a két csoport között (7. táblázat).

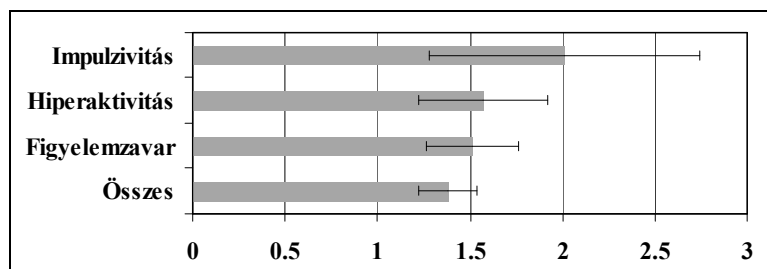
7. táblázat A résztvevők demográfiai jellemzői

	Funkcionális károsodás		F/Chi-négyzet	p
	Van	Nincs		
Elemzszám	73	85		
Férfi (%)	25 (34.25)	17 (20)	4.08	0.0433
Életkor (év)	38.68 (11.53)	43.99 (11.79)	4.6	0.0335
Iskolázottság (év)	12.92 (2.86)	12.59 (3.16)	0.29	^a
IQ	112.21 (13.38)	110.66 (15.13)	0.22	^a

A táblázatban a kategoriális változóknál számszerű adat és Chi-négyzet érték, a folyamatos változóknál átlag, standard deviáció és F érték van feltüntetve.

^a $p > 0.1$.

Logisztikus regressziós analízissel szignifikáns összefüggést találtunk a teljes mintán a funkcionális károsodás valószínűsége és az összes tünet, illetve a figyelemzavar, a hiperaktivitás és az impulzivitás tüneteinek száma között. A károsodás esélyhányadosa 1.38 (95% CI = 1,23 - 1.53, $p = 0.0001$) volt az összes tünet esetén; 1.51 (95% CI = 1.29 - 1.76, $p = 0.0001$) a figyelemzavar, 1.57 (95% CI = 1.28 - 1.92, $p = 0.0001$) a hiperaktivitás, és 2.01 (95% CI = 1.47 - 2.74, $p = 0.0001$) az impulzivitás tüneteinek esetén (5. ábra).



5. ábra A funkcionális károsodás esélyhányadosa DSM-IV-TR tünetcsoportok szerint.

Szignifikáns volt a különbség a két csoport között mind a DSM-IV-TR tünetek száma, mind az önértékelő CAARS-S pontszámai tekintetében (8. táblázat). Azok aránya, akik teljesítették az ADHD DSM-IV-TR diagnosztikus kritériumait, valamint az összes tünet és a figyelemzavar, hiperaktivitás és impulzivitás tüneteinek száma egyaránt szignifikánsan magasabb volt azok között, akiknek volt funkcionális károsodása (6. ábra). Emellett a funkcionális károsodással bíróknak szignifikánsan magasabbak voltak a CAARS-S összpontszáma és az alskálákon elért pontszámaik is (7. ábra). Összességében a funkcionális károsodással bíróknak szignifikánsan több tünete és panasza volt.

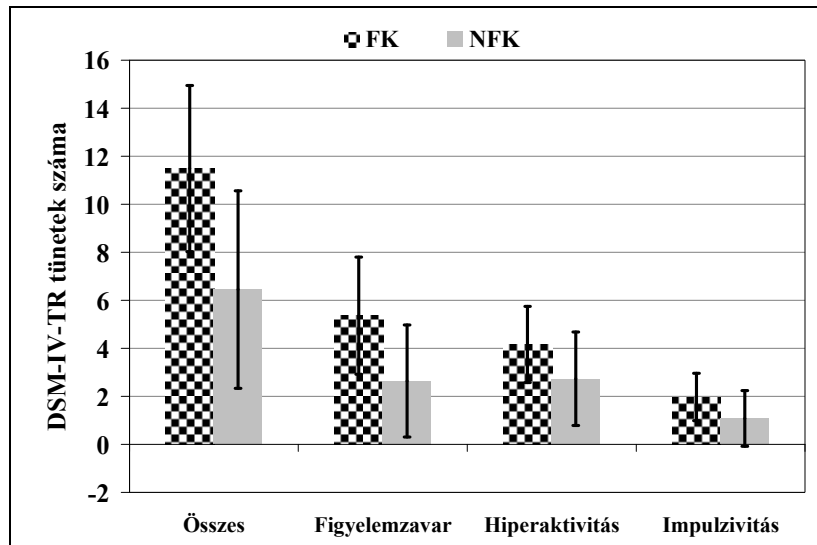
A neuropszichológiai jellemzők tekintetében egyetlen változó esetén sem észleltünk szignifikáns különbséget a két csoport között (9. táblázat).

Megjegyezzük, hogy az ADHD tüneti kritériumának teljesítésére korrigálva (igen = 1, nem = 0), nem változtak érdemben az adataink.

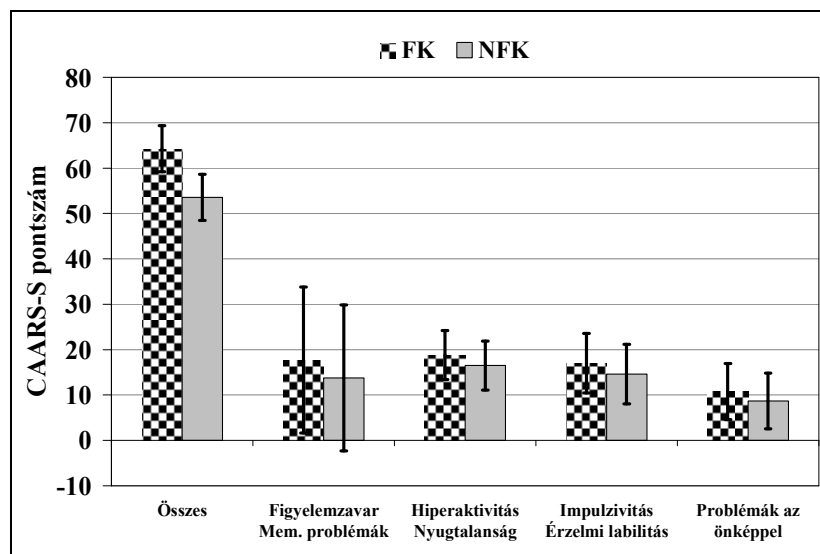
8. táblázat A résztvevők klinikai jellemzői

		Funkcionális károsodás		F	p
		Van	Nincs		
Elemzés (N)		73	85		
Klinikai jellemzők: tünetek és panaszok száma (átlag (SD))					
DSM-IV-TR	A kritérium teljesül (n (%))	39 (53.42)	20 (23.53)		
	Összes tünet	11.49 (3.46)	6.45 (4.11)	68.38	< 0.0001
	Figyelemzavar tünetei	5.36 (2.44)	2.64 (2.34)	50.94	< 0.0001
	Hiperaktivitás tünetei	4.16 (1.59)	2.73 (1.95)	25.09	< 0.0001
	Impulzivitás tünetei	1.97 (0.99)	1.08 (1.16)	26.62	< 0.0001
CAARS-S	Összes tünet	71.93 (18.9)	56.45 (16.05)	18.02	< 0.0001
	Figyelemzavar/Memória problémák	20.21 (7.05)	14.74 (5.97)	16.28	0.0001
	Hiperaktivitás/Nyugtalanság	21.39 (6.83)	17.73 (6.63)	4.36	0.0384
	Impulzivitás/Érzelmi labilitás	19.11 (7.44)	15.3 (6.3)	6.35	0.0128
	Problémák az önképpel	11.22 (4.01)	8.67 (4.27)	11.94	0.0007

SD: standard deviáció; DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; CAARS-S: Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála - Önértékelő változat.



6. ábra A DSM-IV-TR szerinti tünetek száma a résztvevők két csoportjában funkcionális károsodás jelenléte (FK) és hiánya (NFK) esetén.
DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. kiadás, felülvizsgált szöveg.



7. ábra CAARS-S összpontszáma és a beválogatott négy alskála pontszámai a résztvevők két csoportjában funkcionális károsodás jelenléte (FK) és hiánya (NFK) esetén.

CAARS-S: Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála - Önértékelő változat

9. táblázat A résztvevők neuropszichológiai jellemzői

		Funkcionális károsodás		F	p
		Van	Nincs		
Elemszám (N)		73	85		
Neuropszichológiai változók (LSM (CI, 95%))					
MAWI-R	Számismétlés ^a	6.6 (6.27 - 6.93)	6.36 (6.04 - 6.68)	1.07	> 0.1
	Számismétlés (fordított) ^a	4.65 (4.35 - 4.95)	4.35 (4.06 - 4.64)	2.03	> 0.1
	Számolás ^a	8.02 (7.44 - 8.6)	7.98 (7.43 - 8.53)	0.01	> 0.1
	Rejtjelezés ^a	42.79 (39.98 - 45.6)	41.9 (39.24 - 44.56)	0.2	> 0.1
CPT II	Omissziós hiba	6.6 (3.74 - 9.46)	6.1 (3.44 - 8.76)	0.06	> 0.1
	Komissziós hiba	11.72 (10.01 - 13.43)	11.55 (9.96 - 13.14)	0.02	> 0.1
	RT (ms)	413.19 (394.45 - 431.93)	412.6 (395.2 - 430)	0	> 0.1
	RT variabilitás (ms)	6.29 (5.69 - 6.89)	5.85 (5.3 - 6.4)	1.11	> 0.1
	RT ISI ^b	0.0367 (0.0279 - 0.0455)	0.0318 (0.0236 - 0.04)	0.64	> 0.1
TMT	A, teljesítés időtartama (s)	41.3 (35.77 - 46.85)	44.51 (39.27 - 49.75)	0.68	> 0.1
	B, teljesítés időtartama (s)	82.38 (72.07 - 92.69)	82.25 (72.42 - 92.08)	0	> 0.1
WCST	Teljesített kategóriák	5.22 (4.85 - 5.59)	5.17 (4.82 - 5.52)	0.04	> 0.1
	Konceptuális válasz	59.76 (56.56 - 62.94)	59.36 (56.42 - 62.3)	0.03	> 0.1
	Összes hiba	14.88 (11.81 - 17.95)	15.32 (12.53 - 18.11)	0.04	> 0.1
	Perszeveratív hiba	25.44 (20.8 - 30.08)	29.35 (25.19 - 33.51)	1.52	> 0.1

LSM: legkisebb négyzetek átlaga; CI: konfidencia intervallum; MAWI-R: Magyar Wechsler Intelligencia Teszt; CPT II: Conners Folyamatos Teljesítmény Teszt; RT: reakcióidő; ISI: interstimulus intervallum; TMT: Trail Making Teszt; WCST: Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt.

^a Nyers adatok.

^b Az átlagos RT különböző ISI-k hatására bekövetkező változását jellemző érték.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Az első vizsgálat megbeszélése

Ismereteink szerint vizsgálatunk a P3 kiváltott válasz komponens jellemzőinek első metaanalízise felnőttkori ADHD-ban. Legfontosabb eredményünk szerint felnőtt ADHD-sokban, egészséges kontrollokkal összehasonlítva, célinger észlelése során szignifikánsan kisebb volt a P3 ERP amplitúdója. Ez egybeesik a vonatkozó gyermekkori irodalmi adatokkal (ld. 1.5.3 fejezet).

A meta-regressziós analízis további összefüggéseket is feltárt. Az ADHD-s és a kontroll csoportok közötti különbség kifejezettebbé vált a célinger gyakoriságának növekedésével. A demográfiai változók közül az ADHD-s betegek életkora egyenes, a férfiak részaránya pedig fordított összefüggést mutatott a P3 amplitúdó eltéréseinek nagyságával.

A célingerhez kötött P3 amplitúdójának eltérése felnőttkori ADHD-ban

Eredményünket, legalább részben, magyarázhatja a ventrális figyelmi rendszer működészavara. Mint korábban írtuk (ld. 1.5.3. fejezet), a célingerhez kötött P3 részben olyan temporális és parietális kérgi területek aktivációjával hozható összefüggésbe, melyeknek a ventrális figyelmi rendszerben is kitüntetett szerepük van (Corbetta és mtsai 2008).

A ventrális figyelmi rendszer működése az események feldolgozásának késői fázisához köthető. Bemeneti jeleit közvetlenül vagy a locus coeruleus - noradrenalin rendszeren (LC-NA) keresztül a PFC és az ACC felől kapja (Nieuwenhuis és mtsai 2005, Shulman és mtsai 2003). Aktivációját valószínűleg a prefrontális területeken zajló korai szenzoros és döntéshozatali folyamatok előzik meg. Ezt követően, a viselkedés szempontjából releváns inger észlelése esetén, a ventrális figyelmi rendszer kapcsolatba lép és facilitálja a dorzális figyelmi rendszert, ami a figyelem reorientációjához és a további ingerek észlelésének átmeneti kizárásához vezet. Ez összhangban van a LC-NA működésével kapcsolatos elméletekkel is: fázisos aktivitásának a feladathelyzetben történő döntéshozatalban és a teljesítmény optimalizálásában tulajdonítanak szerepet (Aston-Jones és Cohen 2005, Bouret és Sara 2005, Dayan és Yu 2006).

Ezek alapján a célingerhez kötött P3 amplitúdó csökkenése felnőttkori ADHD-ban a ventrális figyelmi rendszer alulműködésére utalhat, amit egy ADHD-s felnőtteken végzett magnetoencefalográfiás vizsgálat is megerősített (Helenius és mtsai 2011). Ez magyarázhatja azt a gyakori klinikai tünetet is, hogy az adott helyzetben irreleváns inger könnyen elvonja az ADHD-s egyén figyelmét. Hogy a ventrális figyelmi rendszer feltételezett alulműködése a rendszer bemeneti jeleinek forrásául is szolgáló frontális területek károsodásának a következménye, vagy elsődlegesen - az ADHD-ban csak az utóbbi években figyelmet kapott (Cherkasova és Hechtman 2009) - parietális és temporális területek működészavarához köthető, még nem tisztázott.

További magyarázatot kínál az eredményünkre az ismert összefüggés, miszerint a feladat nehézsége is befolyásolja a célingerhez kötött P3 amplitúdó nagyságát (Kok 2001). Minél nehezebb a feladat, annál kisebb a - vélhetően a szabad figyelmi kapacitás nagyságát tükröző - P3 amplitúdó egészséges személyekben is. Felnőttkori ADHD-ban számos eredmény utal arra (ld. 1.4. és 1.5 fejezetek), hogy az ADHD-s személyeknek csak nagyobb erőfeszítés illetve járulékos agyterületek bevonása révén sikerül az egészségesekhez hasonló teljesítményt nyújtaniuk - akár átlagos nehézségű - figyelmi és munkamemória feladatokban. Valószínű, hogy a célingerhez kötött P3 amplitúdó csökkenése felnőttkori ADHD-ban ennek a fokozott mentális erőfeszítésnek lehet a jele. Megjegyezzük, hogy a közölt adatok kis száma miatt nem tudtuk elvégezni a metaanalízisbe bevont vizsgálatok teljesítmény adatainak elemzését. Ugyanakkor látható (5. táblázat), hogy az ADHD-s személyek teljesítménye nem tért el lényegesen a kontrollokétól: míg öt vizsgálat talált kisebb P3 amplitúdót, addig csak három közölt szignifikánsan több hibát (Dhar és mtsai 2008, McPherson és Salamat 2004) vagy alacsonyabb jelérzékenységet (Rodriguez és Baylis 2007), és kettő hosszabb reakcióidőt (Dhar és mtsai 2008, Wiersema és mtsai 2006) az ADHD-s csoportban.

A metaanalízis megjelenése óta közölt eredmények

Eredményeinket támasztják alá a metaanalízisünk közlése óta megjelent újabb közlemények is. Fisher és mtsai (2011) és Itagaki és mtsai (2011) auditoros go/nogo paradigmában találtak szignifikánsan kisebb célingerhez kötött P3 amplitúdót ADHD-s felnőttek esetén, kontrollokkal összehasonlítva. Fisher és mtsai vizsgálatában ezenkívül az ADHD-s csoportban nagyobb volt az RT variabilitás, több az omissziós hiba és

hosszabb a P3 latencia. Marzinik és mtsai (2012) és Meier és mtsai (2012) vizuális go/nogo paradigmát alkalmazva szintén kisebb célingerhez kötött P3 amplitúdót közöltek, bár ebben a két vizsgálatban az ADHD-s és a kontroll csoport közötti különbség nem volt szignifikáns.

A célinger gyakoriságának szerepe

A meta-regressziós analízis eredménye szerint a célinger gyakoriságának növekedésével a P3 amplitúdóra vonatkozó, negatív előjelű hatáserősség egyre nagyobb lett. Vagyis minél gyakoribb volt a célinger, az ADHD-s felnőttek annál inkább elmaradtak az egészséges személyektől. Megjegyezzük, hogy a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség és az ISI között nem találtunk szignifikáns összefüggést ($p = 0.92$).

Egészséges személyek esetén a célingerhez kötött P3 amplitúdó függ az ingersorrendtől: minél több irreleváns inger előzi meg a célingert, annál nagyobb a célinger által kiváltott P3 amplitúdója (Polich és Bondurant 1997). Ez a hatás az ISI hosszától független, a célingerek között eltelt idővel arányos (Croft és mtsai 2003, Gonsalvez és mtsai 2002). Fordítva, minél gyakrabban következnek a célingerek, annál kisebb a P3 amplitúdó. Ezt a figyelmi erőforrások mobilizálhatóságával hozták összefüggésbe, ami a rendelkezésre álló idővel arányosan csökken.

Ennek tükrében vizsgálatunk eredménye – megerősítve az előző szakaszokban leírtakat - úgy magyarázható, hogy az ADHD-s felnőttek kisebb hatékonysággal tudnak figyelmi kapacitásukkal gazdálkodni. Minél nagyobb a terhelés, minél gyorsabban lenne szükséges a figyelem újrairányítása a célingerre, annál rosszabbul teljesítenek. Ez egybecseng az ADHD korábban már ismertetett *state regulation deficit* elméletével is (ld. 1.5.3. fejezet).

Az életkorral való összefüggés

Egészséges személyekben a célingerhez kötött P3 amplitúdója gyermekkorban növekszik (Johnstone és mtsai 1996, Taylor 1988), majd 10-12 éves kortól csökken (Schiff és mtsai 2008, van der Stelt és mtsai 1998). A meta-regressziós analízis eredménye arra utal, hogy ADHD-s felnőttekben ez a változás az életkor előrehaladtával kifejezettebb. Mindez összefüggésben lehet a P3 generálásában résztvevő agyterületek

eltérő fejlődésével és tartós deficitjével ADHD-s személyekben, különös tekintettel azokra, akiknek felnőttkorukban is kifejezettek a tünetei.

Egészséges gyermekekben és kamaszokban az agy érését olyan strukturális változások kísérik, mint a mielinizáció és a szinapszisok számának csökkenése (*synaptic pruning*). Ez a folyamat az agy különböző területein eltérő ütemben zajlik és az agykéreg vékonyodásához (Toga és mtsai 2006) és az idegrendszer működésének hatékonyabbá válásához vezet. Bizonyos adatok szerint ezek a változások a kamaszkoron túl a fiatal felnőttkorig is folytatódhatnak (Sowell és mtsai 2003).

Az ADHD-sok agyi érési folyamataira vonatkozó adatok ellentmondásosak (ld. 1.4.1. fejezet). ADHD-s gyermekekben egészséges kontrollokhoz viszonyítva elmaradást találtak az agy térfogatának növekedésében (Castellanos és mtsai 2002, Shaw és mtsai 2007). Stanley és mtsai (2008) 8-10 éves gyerekeket vizsgálva a jobb parietális lebenyi foszfomonoészterek emelkedett szintjét a csökkent *synaptic pruning* jeleként értékelték. Ugyanakkor a tüneti javulással párhuzamosan kamaszokban leírták a nucleus caudatus térfogatának (Castellanos és mtsai 2002) és a jobb parietális kéreg vastagságának (Shaw és mtsai 2006) normalizációját. Felnőttkori ADHD-ban mind a strukturális agyi eltérések normalizációja (Nakao és mtsai 2012), mind a tüneti javulástól függetlenül fennálló maradandó károsodások (Proal és mtsai 2011) mellett szólnak adatok.

Az ADHD mind a klinikai képet, mind az időbeli lefolyást illetően heterogén betegség. Feltételezhető, hogy a gyermekkorukban ADHD-ban szenvedők közül azok, akiknek felnőttkorukban is vannak tünetei, valószínűleg neurobiológiai és fejlődéstani szempontból is rosszabb prognózisú, maradandó, esetleg súlyosbodó károsodással bíró al csoportot képeznek. Ezt a feltevést erősíti a vizsgálatunkban feltárt összefüggés is, miszerint felnőttkori ADHD-ban az életkor előrehaladtával, kontrollokhoz viszonyítva, a célingerhez kötött P3 amplitúdó csökkenésének mértéke növekedhet. Megjegyezzük azonban, hogy eredményünk keresztmetszeti vizsgálatok adatainak elemzéséből származik és további, hosszútávú vizsgálatokkal alátámasztott megerősítést igényel.

A nemmel való összefüggés

A meta-regressziós analízis eredménye szerint a felnőtt ADHD-s csoport nemi összetétele szignifikánsan befolyásolta az ADHD-sok eltérését a kontrolloktól a célingerhez kötött P3 amplitúdó nagysága tekintetében. Minél kisebb volt a férfiak -

vagyis nagyobb a nők - aránya, annál kifejezettebb volt a két csoport közötti különbség. Eredményünkre két hipotetikus magyarázat kínálkozik.

Egyrészt ismert, hogy az ADHD-s lány gyermekek egy része, a főleg a fiúkra jellemző diszruptív viselkedés hiánya miatt, gyermekkorban nem kerül ellátásra. Ők gyakran csak felnőtt nőként, saját kezdeményezésükre keresnek segítséget (Biederman és mtsai 2002, Gershon 2002). Valószínű, hogy ezek az esetek a korábbi gyógyszeres és viselkedésterápiás kezelés hiánya és a komorbid zavarok gyakori előfordulása miatt az átlagnál rosszabb prognózisú, tartós strukturális és funkcionális agyi károsodással bíró alcsoportot képviselnek. Ezért feltételezhető, hogy az ilyen női alanyok bevonása a vizsgálatokba hozzájárulhatott a P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség növekedéséhez.

Másrészt elképzelhető, hogy a női nem eltérően befolyásolja a P3 jellemzőit egészségesekben és ADHD-sokban. A P3 amplitúdó és a nem összefüggésével foglalkozó vizsgálatok többsége szerint egészséges nőkben nagyobb a P3 amplitúdó, mint férfiakban (Hoffmann és Polich 1999, Steffensen és mtsai 2008). Amennyiben ilyen összefüggés az ADHD-sok között kevésbé lenne jellemző és a nők arányának növekedése az egészségesek között az átlagos P3 amplitúdó növekedéséhez vezet, az magyarázhatná, hogy a nők nagyobb arányához nagyobb P3 amplitúdóra vonatkozó hatáserősség társul.

A vizsgálat korlátai

A vizsgálat főbb korlátai a bevont vizsgálatok és vizsgálati alanyok alacsony száma és a változatos módszertan voltak, különös tekintettel arra, hogy a P3 adatok egyaránt származtak auditoros és vizuális paradigmákból. A vizsgálatok alacsony száma miatt a modalitás hatását nem tudtuk elemezni. Ezek ellenére vizsgálatunk legfontosabb kérdését illetően (P3 amplitúdó különbsége az ADHD és kontroll csoport között) statisztikailag szignifikáns hatáserősséget tudtunk elérni. Ráadásul szignifikáns összefüggéseket fedeztünk fel fontos demográfiai változókkal is. Bár a keresztmetszeti vizsgálat tévedés forrása lehet, reményeink szerint későbbi, hosszútávú vizsgálatok megerősítik az eredményeinket. Végezetül a megfelelő mennyiségű adat hiánya miatt a P3 latencia és a teljesítmény adatok elemzését nem tudtuk elvégezni.

5.2. A második vizsgálat megbeszélése

Vizsgálatunkban az ADHD-s tünetekhez kapcsolódó funkcionális károsodás összefüggéseit vizsgáltuk a tünetek típusával, számával, és az egzekutív és figyelmi funkciókat leíró neuropszichológiai változókkal felnőtt lakossági minta ADHD-ra pozitív szűrési eredményt mutató alanyain.

Első kérdésünket illetően szignifikáns összefüggést találtunk a funkcionális károsodás megléte és az összes tünet, valamint a figyelemzavar, a hiperaktivitás és az impulzivitás tüneteinek száma között. Szignifikáns volt a különbség mind a tünetek száma, mind az önértékelő skálán jelzett panaszok tekintetében a résztvevők két csoportja között (akiknek volt és akiknek nem volt funkcionális károsodása).

A második kérdésünk esetén a két csoport között egyetlen vizsgált neuropszichológiai változó tekintetében sem volt szignifikáns különbség.

A funkcionális károsodás kapcsolata az ADHD tüneteivel

Eredményeink szerint, függetlenül a tünetek típusától, annál nagyobb volt a funkcionális károsodás valószínűsége, minél több tünete volt valakinek. Azonban az irodalmi adatoktól eltérően (ld. 1.2.1. fejezet), az impulzivitás tünete esetén volt a legnagyobb a funkcionális károsodás esélyhányadosa. Bár ez az eredmény további vizsgálatokat igényel, egy neurobiológiai és egy "klinikai" magyarázat is kínálkozik. A felnőttkorban is jelenlévő és funkciózavart okozó impulzív tünetek a viselkedéses gátlási funkciókért felelős agyi területek (elsősorban az OFC, a superior és mediális frontális gyrus) károsodásával (Schilling és mtsai 2012) vagy érésének késésével/zavarával (Luna és Sweeney 2004) hozhatók összefüggésbe. Ezeknek a területeknek az eltéréseit számos vizsgálat igazolta felnőttkori ADHD-ban (ld. 1.4. fejezet) és a fehérállományi összeköttetések (Konrad és mtsai 2010), illetve a kérgi aktiváció zavara (Schneider és mtsai 2010, Wilbertz és mtsai 2012) összefüggött az impulzív tünetek súlyosságával. Másrészt az impulzivitás tüneteivel nehezebb megküzdeni, mint a figyelemzavarral. Az ADHD-ban használatos viselkedésterápiás beavatkozások (napló, tevékenységlista, stb.) is főleg a figyelemzavar, és nem az impulzivitás tüneteire irányulnak (Knouse és mtsai 2008). Ráadásul a tartósan fennálló impulzív tünetek nehezítik az egyén szociális beilleszkedését és végül is jelentősebb

tanulmányi, munkahelyi vagy szociális károsodáshoz vezethetnek, mint az ADHD egyéb tünetei.

Az irodalmi adatokkal megegyezően (ld. 1.2.1. fejezet) azt találtuk, hogy akiknek klinikailag is jelentős funkcionális károsodása volt, azoknak szignifikánsabb több tünetük volt, mint a károsodással nem bíróknak. Megjegyzendő, hogy a 73 résztvevőből, akiknek funkcionális károsodása is volt, csupán 39 (53%) teljesítette az ADHD diagnózisához szükséges tüneti kritériumot és csupán 29 személynél (39%) teljesült az ADHD összes diagnosztikus kritériuma. Vagyis sokaknak vezettek úgy funkcionális károsodáshoz az ADHD-s tünetei, hogy a zavart nem lehetett náluk diagnosztizálni.

A két csoport (van funkcionális károsodás vagy nincs) közötti különbség nem csak a klinikai tünetek, hanem a CAARS-S által felmért, önértékelésen alapuló panaszok esetén is észlelhető volt minden tünetcsoportban. Ezek közül a Problémák az önképpel (Problems with Self-concept) alszála külön említést érdemel. Ez az alszála, eltérően más CAARS-S alszálaiktól, melyek a DSM-IV tünetekhez kapcsolódó magatartásokat mérnek, olyan panaszokra kérdez rá, mint az alacsony önértékelés vagy a hangulati problémák, melyek nem tartoznak az ADHD diagnosztikus kritériumai közé. Ezek az affektív/kognitív panaszok értékelhetők a funkcionális károsodásra adott érzelmi válaszokként is, vagyis mint a funkcionális károsodás következményei. Ugyanakkor egyre több adat szól amellett, hogy az érzelemszabályozás zavara, a diagnosztikus kritériumok között szereplő tünetcsoportokhoz hasonlóan, szintén az ADHD magtünetei közé tartozik (Retz és mtsai 2012) és neurobiológiailag is megalapozott ADHD-ban (ld. 1.4. fejezet). Az olyan tünetek, mint a hangulati labilitás, az alacsony frusztrációtűrés vagy az indulatkitörések gyermekkorától fennállnak ADHD-ban (Biederman és mtsai 2012) és felnőttkorban főleg az életminőség és az szociális kapcsolat területén funkcionális károsodáshoz vezethetnek (Barkley és Murphy 2010a, Surman és mtsai 2013).

A funkcionális károsodás és a neuropszichológiai változók kapcsolata

A funkcionális károsodás és a vizsgált neuropszichológiai változók közötti szignifikáns összefüggés hiányára több magyarázat is kínálkozik. Ismert, hogy - noha a kognitív károsodások feltárásában igen hasznosak - a neuropszichológiai tesztek szenzitivitása és

specifitása ADHD-ban csupán alacsony-közepes (Pineda és mtsai 2007). Továbbá jelenleg még az sem világos, hogy az egzekutív tesztek eredményei és a funkcionális károsodás között milyen kapcsolat van ADHD-ban. Az valószínű, hogy a megfelelő általános funkcióképességhez jó egzekutív funkciókra van szükség. Azonban az, hogy ezeket a funkciókat az egzekutív tesztek képesek-e mérni, csak az utóbbi években kapott figyelmet. Biederman és mtsai (2007) az egzekutív deficithez társuló funkciókárosodás prediktorait vizsgálták felnőttkori ADHD-ban. Azt találták, hogy az ADHD diagnózisán túl járulékos információval szolgált egy olyan önértékelő skála használata, ami az egzekutív zavarokhoz köthető magatartásokat mérte fel. Barkley és Murphy (2010b) is arra a következtetésre jutottak, hogy a napi aktivitásban illetve a munkahelyi teljesítményben bekövetkező károsodás előrejelzésében az egzekutív becslő skálák nagyobb értékkel bírnak, mint az egzekutív tesztek. Ezt az egzekutív funkciók feltételezett, hierarchikus struktúrájával magyarázták. Véleményük szerint a becslőskálák olyan komplex magatartások mérését szolgálják, melyek az egzekutív hierarchia magasabb, taktikai-stratégiai szintjét jelzik és közelebb állnak a napi tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességekhez, mint az egzekutív tesztek által mért egyszerűbb, alapvető kognitív képességek, melyek szükségesek, de nem elegendők a napi aktivitáshoz. Ez a vélemény egybeesik azokkal a javaslatokkal (Barkley és mtsai 2008, Kessler és mtsai 2010), hogy az ADHD DSM-IV diagnosztikus kritériumait bővítsék ki egzekutív tünetekkel (pl. elvesztegeti az időt, hiányos önfegyelem, csak a határidő szorításában képes dolgozni).

A funkcionális károsodás és a neuropszichológiai változók közötti összefüggés hiányát magyarázhatja a minta lehetséges neuropszichológiai heterogenitása is. Noha számos vizsgálat megerősítette (ld. 1.3. fejezet) az egzekutív károsodás jelenlétét ADHD-ban, ez csak csoport szinten igaz egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Nigg és mtsai (2005) csupán az ADHD-s egyének 35-50%-ában találtak eltérést a gátlási funkciók, a szempontváltás és a feldolgozási sebesség mérésekor. A heterogenitás lehetséges szerepének tisztázására a későbbiekben nagyobb minta vizsgálata szükséges.

Végül megjegyezzük, hogy a kapott eredményben szerepe lehetett annak is, hogy mindkét csoportban viszonylag magas volt és nem különbözött egymástól szignifikánsan a résztvevők IQ-ja. Ugyanakkor több adat utal arra is, hogy a magas IQ-val rendelkező ADHD-s felnőttek is szenvednek az egzekutív funkciók zavarától.

Brown és mtsai (2009) mind a munkamemória és a feldolgozási sebesség, mind a mindennapokban szükséges - egy önértékelő skála segítségével vizsgált - egzekutív képességek tekintetében jelentős zavart talált a magas IQ-jú (> 120) ADHD-s résztvevők több, mint 70%-ában. Antshel és mtsai (2010) számos neuropszichológiai tesztet alkalmazó vizsgálatában változatos, de összességében átlagos teljesítményt nyújtottak a magas IQ-jú ADHD-s felnőttek. A gátlási funkciókat és a memóriát mérő teszteken rosszabbul teljesítettek, mint a kontrollok; viszont a mi vizsgálatunkban is használt WCST és CPT legtöbb változója tekintetében nem volt különbség a két csoport között.

A demográfiai változók hatása

Vizsgálatunkban azok, akiknek volt funkcionális károsodása, összehasonlítva azokkal, akiknek nem, szignifikánsan fiatalabbak voltak és közöttük szignifikánsan nagyobb volt a férfiak aránya.

Az életkori hatás magyarázata lehet, hogy az idő előrehaladtával nagyobb az esély az ADHD tüneteivel való sikeres megküzdésre, kompenzáló viselkedések kialakítására, megtanulására vagy a nehézségekhez való alkalmazkodásra.

A nemmel való összefüggés magyarázata nehezebb, mivel mintánk nemű összetétele - a vizsgálati összeállítás következtében - a felnőttkori ADHD-val foglalkozó vizsgálatok között egyedinek tekinthető. Más vizsgálatoktól eltérően, ahol kizárólag férfiak a résztvevők vagy ők vannak túlsúlyban, a mi mintánkban 71% volt a nők aránya. Utnak arra adatok, hogy felnőttkori ADHD-ban a férfiakban súlyosabbak a neuropszichológiai károsodások (Bálint és mtsai 2010), mint nőkben. Másrészt ismert, hogy férfiak között gyakoribb az impulzív, antiszociális magatartás. Mindkettőnek felmerül a szerepe a funkcionális károsodás nagyobb gyakoriságában férfiak között. Mindazonáltal a férfiak alacsony száma a mintánkban megnehezíti helytálló következtetések levonását. További vizsgálatok szükségesek ennek az összefüggésnek a tisztázására.

A vizsgálat korlátai

A vizsgálati összeállítás miatt a résztvevők két csoportja (funkcionális károsodás van/nincs) nem volt életkor és nem szerint illesztve; ennek kiküszöbölésére a statisztikai

elemzések során kovariánsként használtuk ezeket a változókat. Nem vizsgáltuk a szorongásos és hangulati zavarokat és egyéb komorbid zavarokat, melyeknek lehet hatása a funkcionális károsodás kialakulására. Megjegyezzük, hogy az irodalmi adatok arra utalnak (ld. 1.2.2. fejezet), hogy az ADHD tünetei erősebb és független prediktorai a funkcionális károsodásnak, mint a komorbid zavarok. Emellett nem vizsgáltuk a funkcionális károsodás mértékét, jellemzőit konkrét területeken (pl. munka, iskola, stb.) és nem használtunk egzekutív funkciót mérő becslőskálát sem. Végül az általunk használt neuropszichológiai tesztek nem fedik le az ADHD neuropszichológiájába bevont összes területet, csak azokat, melyekkel kapcsolatban felmerült, hogy az ADHD kognitív endofenotípusai lehetnek.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1. Az első vizsgálat következtetései

Metaanalízisünk legfőbb eredménye szerint ADHD-s felnőttek esetén szignifikánsan kisebb a célingerhez kötött P3 ERP komponens amplitúdója egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Az eltérés mértékét jelző hatáserősség közepes nagyságú volt (Cohen $d = -0.55$), ami összevethető a felnőttkori ADHD-ban a figyelmi funkciók (Bálint és mtsai 2009), az egzekutív funkciók (Hervey és mtsai 2004) és a frontális lebeny morfológiai eltérései (Seidman és mtsai 2006) vonatkozásában korábban közölt hatáserősségek nagyságrendjével.

Bár a P3 komponens eltérését más mentális zavarokban is leírták már (Bramon és mtsai 2004, Gilmore és mtsai 2010, Schulze és mtsai 2008), vizsgálatunk igazolta, hogy az ADHD-ban érintett figyelmi folyamatok károsodásának is markere lehet. Elsősorban a ventrális figyelmi rendszer és a figyelmi erőforrások használatának ADHD-ban is észlelhető zavarával hozható összefüggésbe.

6.2. A második vizsgálat következtetései

A második vizsgálat legfontosabb eredménye szerint az ADHD-s tünetek száma és a mindennapi funkcióban észlelhető károsodás jelenléte között szignifikáns összefüggés van és ez az összefüggés olyan felnőttek esetén is észlelhető, akiknél a jelenlegi diagnosztikus kritériumok szerint nem állítható fel az ADHD diagnózisa.

A vizsgálat megerősítette a korábbi irodalmi adatokat, miszerint a funkcionális károsodás szorosan összefügg a figyelemzavar tüneteivel. Új eredmény, miszerint a funkcionális károsodás meglétének impulzív tünetek jelenléte esetén a legnagyobb a valószínűsége.

A vizsgálat a CAARS-S önértékelő skála és az egzekutív és figyelmi funkciókat mérő neuropszichológiai tesztek használatával nyert összefüggések (ill. azok hiánya) alapján

felhívja a figyelmet az ADHD jelenlegi diagnosztikus kritériumai között nem szereplő tünetek – az érzelemszabályozás és az egzekutív zavarok – vizsgálatának fontosságára az ADHD-hoz kapcsolódó funkcionális károsodás értékelésekor.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzések. A kognitív funkciók - elsősorban a figyelem és az egzekutív funkciók - zavara neurobiológiai mechanizmusának és a klinikai jellemzőkkel való összefüggésének vizsgálata felnőttkori figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban (ADHD). **Első vizsgálat (I).** A P3 eseményfüggő potenciál vizsgálata felnőttkori ADHD-ban. **Második vizsgálat (II).** Az ADHD tüneteivel kapcsolódó funkcionális károsodás (FK) összefüggéseinek vizsgálata a klinikai jellemzőkkel és neuropszichológiai (NP) mutatókkal felnőtteken. **Módszerek. I.** Kontrollált vizsgálatok metaanalízise. Hat megfelelő vizsgálatot találtunk (MEDLINE, PsycINFO), melyek összehasonlítható adatokat tartalmaztak a célingerhez kötött P3 amplitúdójáról. A P3 amplitúdóra vonatkozó összevont hatáserepességet (ES), valamint az ES és az életkor és a nem összefüggéseit vizsgáltuk meta-regressziós analízis segítségével. **II.** Egy lakossági minta ADHD-ra pozitív szűrési eredményt mutató alanyait (158 személy) két csoportba osztottuk: van vagy nincs FK. Egy diagnosztikus interjú követően kitöltöttek egy, az ADHD tüneteivel felmérő önértékelő skálát és felvételre került egy NP tesztsomag. **Eredmények. I.** Az ADHD és a kontroll csoport közötti, P3 amplitúdó-csökkenésre vonatkozó ES közepes nagyságú volt. A meta-regressziós analízis szignifikáns összefüggést mutatott a P3 amplitúdóra vonatkozó ES és az életkor és a nem között: annál nagyobb volt az ES, minél idősebbek voltak az ADHD-s alanyok, ill. minél több volt a nő a mintában. **II.** Az összes tünet, ill. a figyelemzavar, a hiperaktivitás és az impulzivitás tüneteinek száma szignifikánsan nagyobb volt azok között, akinél volt FK. Az FK-ra vonatkozó esélyhányados az impulzív tünetek esetén volt a legnagyobb. Szignifikánsan több panasz volt a problémák az önképpel alsóskálán is azoknak, akiknél volt FK. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a FK és az NP változók között. **Megbeszélés. I.** Metaanalízisünk eredménye szerint a célingerhez kötött P3 amplitúdó szignifikánsan kisebb volt felnőttkori ADHD-ban. Az eltérés az életkor növekedésével kifejezettebbé vált. **II.** Az ADHD-s tünetek, különösen az impulzív tünetek, száma szignifikánsan összefüggött a FK-val olyan felnőtteken, akiknek voltak ADHD-s tüneteik. Emellett felhívjuk a figyelmet olyan, az önképpel kapcsolatos panaszok felmérésének a fontosságára, melyek nincsenek az ADHD DSM-IV kritériumai között, de kapcsolatban lehetnek az ADHD funkcionális kimenetelével.

8. SUMMARY

Aims. To investigate the neurobiological background and the association with clinical features of the disorder of cognitive functions - in particular attention and executive functions - in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). **First investigation (I).** The P3 event related potential (ERP) component in adults with ADHD. **Second investigation (II).** The association of functional impairment (FI) linked to ADHD symptoms with the clinical symptom presentation and neuropsychological (NP) measures in adults. **Methods. I.** Meta-analysis of controlled studies. We identified six relevant publications (MEDLINE, PsycINFO) with comparable data regarding the amplitude of target related P3. Pooled effect size (ES) for P3 amplitude as well as the association of the ES with age and gender were investigated using meta-regression. **II.** 158 subjects from a community sample positively screened for ADHD were classified into groups of subjects with and without FI. Following a diagnostic process, they were administered a self-rating scale for ADHD symptoms as well as a NP test battery. **Results. I.** Comparing the ADHD group with controls, the pooled ES for a decrease in P3 amplitude was in the medium range. Meta-regression revealed that the ES for P3 amplitude significantly increased with increasing age of ADHD patients. A significant association between the ES and gender indicated a more pronounced reduction of P3 amplitude when females were predominantly represented in the sample. **II.** The overall number as well as the number of inattentive, hyperactive and impulsive symptoms were significantly higher among subjects with FI. The highest odds ratio for FI was associated with impulsive symptoms. Additionally, self-reported complaints of problems with self-concept were significantly higher among subjects with FI. No significant relationship between FI and NP measures was detected. **Discussion. I.** Our meta-analysis of P3 characteristics in adults with ADHD revealed a significantly decreased P3 amplitude during target detection and this reduction in P3 amplitude increased with age. **II.** The study revealed that the number of symptoms, in particular that of impulsivity, had significant impact on FI in adults with symptoms of ADHD. Furthermore, our results underlined the importance of assessing complaints and behaviors related to self-concept, which are not included in DSM-IV diagnostic criteria of ADHD but may be associated with functional outcome of the disorder.

9. IRODALOMJEGYZÉK

Able SL, Johnston JA, Adler LA, Swindle RW. (2007) Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychol Med*, 37: 97-107.

Ahrendts J, Rusch N, Wilke M, Philipsen A, Eickhoff SB, Glauche V, Perlov E, Ebert D, Hennig J, van Elst LT. (2011) Visual cortex abnormalities in adults with ADHD: a structural MRI study. *World J Biol Psychiatry*, 12: 260-270.

Almeida Montes LG, Ricardo-Garcell J, Barajas De La Torre LB, Prado AH, Martinez Garcia RB, Fernandez-Bouzas A, Avila AD. (2010) Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci*, 35: 238-246.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000. (magyarul: A módosított DSM-IV. Animula Egyesület, Budapest, 2001: 53-55.)

American Psychiatric Association. (2010) DSM-5: Options being considered for ADHD. (www.dsm5.org/ProposedRevisionAttachments/APAOptionsforADHD.pdf)

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013.

Antshel KM, Faraone SV, Maglione K, Doyle AE, Fried R, Seidman LJ, Biederman J. (2010) Executive functioning in high-IQ adults with ADHD. *Psychol Med*, 40: 1909-1918.

Aston-Jones G és Cohen JD. (2005) An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*, 28: 403-450.

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

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

Banich MT, Burgess GC, Depue BE, Ruzic L, Bidwell LC, Hitt-Laustsen S, Du YP, Willcutt EG. (2009) The neural basis of sustained and transient attentional control in young adults with ADHD. *Neuropsychologia*, 47: 3095-3104.

Barkley RA (1997a) Advancing age, declining ADHD. *Am J Psychiatry*, 154: 1323-1325.

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

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

Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, Bush T. (2002b) Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc*, 8: 655-672.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. (2004) Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry*, 45: 195-211.

Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. (2006a) Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45: 192-202.

Barkley RA, Cunningham CE, Gordon M, Faraone SV, Lewandowski L, Murphy KR. (2006b) ADHD symptoms vs. impairment: Revisited. *ADHD Report*, 14: 1-9.

Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. *ADHD in adults: What the science says*. Guilford, New York, 2008: 245-290.

Barkley RA, Murphy KR. (2010a) Deficient emotional self-regulation in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the relative contributions of emotional

impulsiveness and ADHD symptoms to adaptive impairments in major life activities. *J ADHD Relat Disord*, 4: 5–28.

Barkley RA és Murphy KR. (2010b) Impairment in occupational functioning and adult ADHD: the predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. *Arch Clin Neuropsychol*, 25: 157-173.

Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. (2003a) A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 114: 171-183.

Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. (2003b) A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol*, 114: 184-198.

Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, Brown CR, Heaven PC. (2009) Event-related potentials in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: an investigation using an inter-modal auditory/visual oddball task. *Int J Psychophysiol*, 71: 124-131.

Bekker EM, Overtom CC, Kooij JJ, Buitelaar JK, Verbaten MN, Kenemans JL. (2005) Disentangling deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62: 1129-1136.

Bidwell LC, Willcutt EG, Defries JC, Pennington BF. (2007) Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 62: 991-998.

Biederman J, Faraone SV, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugalia K, Jellinek MS, Steingard R, Spencer TJ, Norman D, Kolodny R, Kraus I, Perrin J, Keller MB, Tsuang MT. (1992) Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder. Patterns of comorbidity in probands and relatives psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 728-738.

Biederman J, Faraone SV, Mick E, Williamson S, Wilens TE, Spencer T, Weber W, Jetton J, Kraus I, Pert J, Zallen B. (1999) Clinical correlates of ADHD in females:

findings from a large group of girls ascertained from pediatric and psychiatric referral sources. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 38: 966-975.

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

Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA. (2002) Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*, 159: 36-42.

Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. (2004) Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *J Consult Clin Psychol*, 72: 757-766.

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

Biederman J, Petty CR, Fried R, Fontanella J, Doyle AE, Seidman LJ, Faraone SV. (2007) Can self-reported behavioral scales assess executive function deficits? A controlled study of adults with ADHD. *J Nerv Ment Dis*, 195: 240-246.

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

Biederman J, Spencer TJ, Petty C, Hyder LL, O'Connor KB, Surman CB, Faraone SV. (2012) Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: prospective controlled study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 8: 267-276.

Bitsakou P, Psychogiou L, Thompson M, Sonuga-Barke EJ. (2009) Delay Aversion in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: an empirical investigation of the broader phenotype. *Neuropsychologia*, 47: 446-456.

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

Bledowski C, Prvulovic D, Hoehstetter K, Scherg M, Wibrals M, Goebel R, Linden DE. (2004a) Localizing P300 generators in visual target and distractor processing: a combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 24: 9353-9360.

Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE. (2004b) Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*, 22: 530 -540.

Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. (2005) Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med*, 35: 1097-1108.

Boonstra AM, Kooij JJ, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. (2010) To act or not to act, that's the problem: primarily inhibition difficulties in adult ADHD. *Neuropsychology*, 24: 209-221.

Bouret S és Sara SJ. (2005) Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci*, 28: 574-582.

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

Bresnahan SM, Anderson JW, Barry RJ. (1999) Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 46: 1690-1697.

Brown TE, Reichel PC, Quinlan DM. (2009) Executive function impairments in high IQ adults with ADHD. *J Atten Disord*, 13: 161-167.

Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. (2009) Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 33: 279-296.

Broyd SJ, Helps SK, Sonuga-Barke EJ. (2011) Attention-induced deactivations in very low frequency EEG oscillations: differential localisation according to ADHD symptom status. *PLoS One*, 6: e17325.

Burgess GC, Depue BE, Ruzic L, Willcutt EG, Du YP, Banich MT. (2010) Attentional control activation relates to working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 67: 632-640.

Bush G. (2010) Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology*, 35: 278-300.

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288: 1740-1748.

Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, Shaw D, Shehzad Z, Di MA, Biswal B, Sonuga-Barke EJ, Rotrosen J, Adler LA, Milham MP. (2008) Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 63: 332-337.

Castellanos FX és Proal E. (2012) Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci*, 16: 17-26.

Cherkasova MV és Hechtman L. (2009) Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Can J Psychiatry*, 54: 651-664.

Clarke AR, Barry RJ, Dupuy FE, McCarthy R, Selikowitz M, Heaven PC. (2011) Childhood EEG as a predictor of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol*, 122: 73-80.

Conners CK, Ehrhard D, Sparrow D. *Conners Adult ADHD Rating Scales*. Multi-Health Systems Inc., New York, 1999.

Conners CK. *Conners Continuous Performance Test II*. Multi-Health Systems Inc., Tonawanda, NY, 2000.

Corbetta M, Patel G, Shulman GL. (2008) The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, 58: 306-324.

Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di MA, Milham MP, Castellanos FX. (2012) Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry*, 169: 1038- 1055.

Cortese S, Imperati D, Zhou J, Proal E, Klein RG, Mannuzza S, Ramos-Olazagasti MA, Milham MP, Kelly C, Castellanos FX. (2013) White Matter Alterations at 33-Year Follow-Up in Adults with Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*, doi:10.1016/j.biopsych.2013.02.025.

Croft RJ, Gonsalvez CJ, Gabriel C, Barry RJ. (2003) Target-to-target interval versus probability effects in one- and two-tone tasks. *Psychophysiology*, 40: 322-328.

Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. (2010) Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res*, 44: 629-639.

Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. (2012) A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, 48: 194-215.

Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 13848-13853.

Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Eastaer S. (2012) A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One*, 7: e31500.

Dayan P és Yu AJ. (2006) Phasic norepinephrine: a neural interrupt signal for unexpected events. *Network*, 17: 335-350.

de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, Borges G, Demyttenaere K, Gasquet I, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Ormel J, Posada-Villa J. (2008) The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med*, 65: 835-842.

DerSimonian R és Laird N. (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7: 177-188.

Dhar M, Been PH, Minderaa RB, Althaus M. (2008) Distinct information processing characteristics in dyslexia and ADHD during a covert orienting task: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol*, 119: 2011-2025.

Dillo W, Goke A, Prox-Vagedes V, Szyzik GR, Roy M, Donnerstag F, Emrich HM, Ohlmeier MD. (2010) Neuronal correlates of ADHD in adults with evidence for compensation strategies--a functional MRI study with a Go/No-Go paradigm. *GMS Ger Med Sci*, 8: Doc09. doi:10.3205/000098, URN: urn:nbn:de:0183-0000987.

Dinya E. *Biometria az orvosi gyakorlatban*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011: 445-449.

Donchin E, Coles MGH. (1988) Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci*, 11: 357-374.

Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. (2002) A cortical network sensitive to stimulus salience in a neutral behavioral context across multiple sensory modalities. *J Neurophysiol*, 87: 615-620.

Doyle AE, Willcutt EG, Seidman LJ, Biederman J, Chouinard VA, Silva J, Faraone SV. (2005) Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57: 1324-1335.

Edel MA, Enzi B, Witthaus H, Tegenthoff M, Peters S, Juckel G, Lissek S. (2013) Differential reward processing in subtypes of adult attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatr Res*, 47: 350-356.

Ehlis AC, Bahne CG, Jacob CP, Herrmann MJ, Fallgatter AJ. (2008) Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res*, 42: 1060-1067.

Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J. (1999) ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst)*, 101: 267-291.

Fallgatter AJ, Brandeis D, Strik WK. (1997) A robust assessment of the NoGo-anteriorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test 105. *Brain Topogr*, 9: 295-302.

Fallgatter AJ, Ehlis AC, Rosler M, Strik WK, Blocher D, Herrmann MJ. (2005) Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 138: 157-169.

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

Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2: 104-113.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57: 1313-1323.

Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. (2002) Young adult follow-up of hyperactive children: self-reported psychiatric disorders, comorbidity, and the role of childhood conduct problems and teen CD. *J Abnorm Child Psychol*, 30: 463-475.

Fischer M, Barkley RA, Smallish L, Fletcher K. (2005) Executive functioning in hyperactive children as young adults: attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity. *Dev Neuropsychol*, 27: 107-133.

Fisher T, Aharon-Peretz J, Pratt H. (2011) Dis-regulation of response inhibition in adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): an ERP study. *Clin Neurophysiol*, 122: 2390-2399.

Ford JM, Sullivan EV, Marsh L, White PM, Lim KO, Pfefferbaum A. (1994) The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 90: 214-228.

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

Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103: 10046-10051.

Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CH, Ramos-Quiroga JA, Mick E, Grevet EH, Johansson S, Haavik J, Lesch KP, Cormand B, Reif A. (2012) The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry*, 17: 960-987.

Frodl T, Stauber J, Schaaff N, Koutsouleris N, Scheuerecker J, Ewers M, Omerovic M, Opgen-Rhein M, Hampel H, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl E. (2010) Amygdala reduction in patients with ADHD compared with major depression and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand*, 121: 111-118.

Geburek AJ, Rist F, Gediga G, Stroux D, Pedersen A. (2012) Electrophysiological indices of error monitoring in juvenile and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) - A meta-analytic appraisal. *Int J Psychophysiol*, doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.08.006.

Gershon J (2002) A meta-analytic review of gender differences in ADHD 143. *J Atten Disord*, 5: 143-154.

Gilmore CS, Malone SM, Bernat EM, Iacono WG. (2010) Relationship between the P3 event-related potential, its associated time-frequency components, and externalizing psychopathology. *Psychophysiology*, 47: 123-132.

Gjervan B, Torgersen T, Nordahl HM, Rasmussen K. (2011) Functional Impairment and Occupational Outcome in Adults With ADHD. *J Atten Disord*, 16: 544-552.

Gonsalvez CJ, Gordon E, Grayson S, Barry RJ, Lazzaro I, Bahramali H. (1999) Is the target-to-target interval a critical determinant of P3 amplitude? *Psychophysiology*, 36: 643-654.

Goos LM, Crosbie J, Payne S, Schachar R. (2009) Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *Am J Psychiatry*, 166: 711-717.

Gordon M, Antshel K, Faraone S, Barkley R, Lewandowski L, Hudziak JJ, Biederman J, Cunningham C. (2006) Symptoms versus impairment: the case for respecting DSM-IV's Criterion D. *J Atten Disord*, 9: 465-475.

Halmoy A, Fasmer OB, Gillberg C, Haavik J. (2009) Occupational outcome in adult ADHD: impact of symptom profile, comorbid psychiatric problems, and treatment: a cross-sectional study of 414 clinically diagnosed adult ADHD patients. *J Atten Disord*, 13: 175-187.

Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. (2013) Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*, 70: 185-198.

Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Psychological Assessment Resources, Odessa, 1981.

Helenius P, Laasonen M, Hokkanen L, Paetau R, Niemivirta M. (2011) Impaired engagement of the ventral attentional pathway in ADHD. *Neuropsychologia*, 49: 1889-1896.

Hermens DF, Williams LM, Clarke S, Kohn M, Cooper N, Gordon E. (2005) Responses to methylphenidate in adolescent AD/HD: evidence from concurrently recorded autonomic (EDA) and central (EEG and ERP) measures. *Int J Psychophysiol*, 58: 21-33.

Herrmann MJ, Saathoff C, Schreppel TJ, Ehlis AC, Scheuerpflug P, Pauli P, Fallgatter AJ. (2009) The effect of ADHD symptoms on performance monitoring in a non-clinical population. *Psychiatry Res*, 169: 144-148.

Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. (2004) Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 18: 485-503.

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

Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Richarte F, V, Bosch R, Soliva JC, Rovira M, Bulbena A, Tobena A, Casas M, Vilarroya O. (2013) An independent components and functional connectivity analysis of resting state fMRI data points to neural network dysregulation in adult ADHD. *Hum Brain Mapp*, doi: 10.1002/hbm.22250.

Hoffman LD és Polich J. (1999) P300, handedness, and corpus callosal size: gender, modality, and task. *Int J Psychophysiol*, 31: 163-174.

Horowitz SG, Skudlarski P, Gore JC. (2002) Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magn Reson Imaging*, 20: 319-325.

Hudziak JJ, Copeland W, Stanger C, Wadsworth M. (2004) Screening for DSM-IV externalizing disorders with the Child Behavior Checklist: a receiver-operating characteristic analysis. *J Child Psychol Psychiatry*, 45: 1299-1307.

Itagaki S, Yabe H, Mori Y, Ishikawa H, Takanashi Y, Niwa S. (2011) Event-related potentials in patients with adult attention-deficit/hyperactivity disorder versus schizophrenia. *Psychiatry Res*, 189: 288-291.

Johnstone SJ, Barry RJ, Anderson JW, Coyle SF. (1996) Age-related changes in child and adolescent event-related potential component morphology, amplitude and latency to standard and target stimuli in an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol*, 24: 223-238.

Kebir O és Joober R. (2011) Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 261: 583-594.

Kenemans JL, Bekker EM, Lijffijt M, Overtoom CC, Jonkman LM, Verbaten MN. (2005) Attention deficit and impulsivity: selecting, shifting, and stopping. *Int J Psychophysiol*, 58: 59-70.

Kessler RC, Green JG, Adler LA, Barkley RA, Chatterji S, Faraone SV, Finkelman M, Greenhill LL, Gruber MJ, Jewell M, Russo LJ, Sampson NA, Van Brunt DL. (2010) Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 67: 1168-1178.

Key AP, Dove GO, Maguire MJ. (2005) Linking brainwaves to the brain: an ERP primer. *Dev Neuropsychol*, 27: 183-215.

Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF. (2001) Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 38: 133-142.

Kiss I, Dashieff RM, Lordeon P. (1989) A parieto-occipital generator for P300: evidence from human intracranial recordings. *Int J Neurosci*, 49: 133-139.

Knouse LE, Cooper-Vince C, Sprich S, Safren SA. (2008) Recent developments in the psychosocial treatment of adult ADHD. *Expert Rev Neurother*, 8: 1537-1548.

Koehler S, Lauer P, Schreppel T, Jacob C, Heine M, Boreatti-Hummer A, Fallgatter AJ, Herrmann MJ. (2009) Increased EEG power density in alpha and theta bands in adult ADHD patients. *J Neural Transm*, 116: 97-104.

Kok A (2001) On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38: 557-577.

Kok A, Ramautar JR, De Ruiter MB, Band GP, Ridderinkhof KR. (2004) ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology*, 41: 9-20.

Konrad A, Dielentheis TF, El MD, Bayerl M, Fehr C, Gesierich T, Vucurevic G, Stoeter P, Winterer G. (2010) Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci*, 31: 912-919.

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

Loo SK, Hale TS, Macion J, Hanada G, McGough JJ, McCracken JT, Smalley SL. (2009) Cortical activity patterns in ADHD during arousal, activation and sustained attention. *Neuropsychologia*, 47: 2114-2119.

Luna B és Sweeney JA. (2004) The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition. *Ann N Y Acad Sci*, 1021: 296-309.

Lundervold AJ, Adolfsdottir S, Halleland H, Halmoy A, Plessen K, Haavik J. (2011) Attention Network Test in adults with ADHD--the impact of affective fluctuations. *Behav Brain Funct*, 7: 27. doi:10.1186/1744-9081-7-27.

MacLaren VV, Taukulis HK, Best LA. (2007) Inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials in the stop task. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 32: 155-162.

Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Seidman LJ. (2007) Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex*, 17: 1364-1375.

Makris N, Buka SL, Biederman J, Papadimitriou GM, Hodge SM, Valera EM, Brown AB, Bush G, Monuteaux MC, Caviness VS, Kennedy DN, Seidman LJ. (2008) Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: A DT-MRI study of connections. *Cereb Cortex*, 18: 1210-1220.

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. (1993) Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 565-576.

Mannuzza S, Castellanos FX, Roizen ER, Hutchison JA, Lashua EC, Klein RG. (2011) Impact of the impairment criterion in the diagnosis of adult ADHD: 33-year follow-up study of boys with ADHD. *J Atten Disord*, 15: 122 -129.

Marchetta ND, Hurks PP, Krabbendam L, Jolles J. (2008b) Interference control, working memory, concept shifting, and verbal fluency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychology*, 22: 74-84.

Marchetta ND, Hurks PP, De Sonneville LM, Krabbendam L, Jolles J. (2008a) Sustained and focused attention deficits in adult ADHD. *J Atten Disord*, 11: 664-676.

Marzinzik F, Wahl M, Kruger D, Gentschow L, Colla M, Klostermann F. (2012) Abnormal distracter processing in adults with attention-deficit-hyperactivity disorder. *PLoS One*, 7: e33691.

McPherson DL és Salamat MT. (2004) Interactions among variables in the P300 response to a continuous performance task in normal and ADHD adults. *J Am Acad Audiol*, 15: 666-677.

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

Miller M, Ho J, Hinshaw SP. (2012) Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood. *Neuropsychology*, 26: 278-287.

Missonnier P, Hasler R, Perroud N, Herrmann FR, Millet P, Richiardi J, Malafosse A, Giannakopoulos P, Baud P. (2013) EEG anomalies in adult ADHD subjects performing a working memory task. *Neuroscience*, 241: 135-146.

Murphy K és Barkley RA. (1996) Attention deficit hyperactivity disorder adults: comorbidities and adaptive impairments. *Compr Psychiatry*, 37: 393-401.

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

Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD. (2005) Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull*, 131: 510-532.

Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. (2005) Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiatry*, 57: 1224-1230.

Nigg JT és Casey BJ. (2005) An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol*, 17: 785-806.

O'Connell RG, Bellgrove MA, Dockree PM, Lau A, Hester R, Garavan H, Fitzgerald M, Foxe JJ, Robertson IH. (2009) The neural correlates of deficient error awareness in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychologia*, 47: 1149-1159.

Ohlmeier MD, Prox V, Zhang Y, Zedler M, Ziegenbein M, Emrich HM, Dietrich DE. (2007) Effects of methylphenidate in ADHD adults on target evaluation processing reflected by event-related potentials. *Neurosci Lett*, 424: 149-154.

Oie M, Sundet K, Ueland T. (2011) Neurocognition and functional outcome in early-onset schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: a 13-year follow-up. *Neuropsychology*, 25: 25-35.

Pineda DA, Puerta IC, Aguirre DC, Garcia-Barrera MA, Kamphaus RW. (2007) The role of neuropsychologic tests in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol*, 36: 373-381.

Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, Fallgatter AJ, Gron G. (2009) Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 65: 7-14.

Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*, 164: 942-948.

Polich J és Bondurant T. (1997) P300 sequence effects, probability, and interstimulus interval. *Physiol Behav*, 61: 843-849.

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

Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, Lerch JP, He Y, Zijdenbos A, Kelly C, Milham MP, Castellanos FX. (2011) Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry*, 68: 1122-1134.

Prox V, Dietrich DE, Zhang Y, Emrich HM, Ohlmeier MD. (2007) Attentional processing in adults with ADHD as reflected by event-related potentials. *Neurosci Lett*, 419: 236-241.

Raichle ME és Snyder AZ. (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37: 1083-1090.

Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery*. Neuropsychology Press, Tucson, 1985.

Retz W, Stieglitz RD, Corbisiero S, Retz-Junginger P, Rosler M. (2012) Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence? *Expert Rev Neurother*, 12: 1241-1251.

Rodriguez PD és Baylis GC. (2007) Activation of brain attention systems in individuals with symptoms of ADHD. *Behav Neurol*, 18: 115-130.

Rohlf H, Jucksch V, Gawrilow C, Huss M, Hein J, Lehmkuhl U, Salbach-Andrae H. (2012) Set shifting and working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm*, 119: 95-106.

Safren SA, Sprich SE, Cooper-Vince C, Knouse LE, Lerner JA. (2010) Life impairments in adults with medication-treated ADHD. *J Atten Disord*, 13: 524-531.

Sato JR, Hoexter MQ, Castellanos XF, Rohde LA. (2012) Abnormal brain connectivity patterns in adults with ADHD: a coherence study. *PLoS One*, 7: e45671.

Sawaki R és Katayama J. (2006) Severity of AD/HD symptoms and efficiency of attentional resource allocation. *Neurosci Lett*, 407: 86-90.

Schiff S, Valenti P, Andrea P, Lot M, Bisiacchi P, Gatta A, Amodio P. (2008) The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol*, 119: 1795-1802.

Schilling C, Kuhn S, Romanowski A, Schubert F, Kathmann N, Gallinat J. (2012) Cortical thickness correlates with impulsiveness in healthy adults. *Neuroimage*, 59: 824-830.

Schneider MF, Krick CM, Retz W, Hengesch G, Retz-Junginger P, Reith W, Rosler M. (2010) Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res*, 183: 75-84.

Schulze KK, Hall MH, McDonald C, Marshall N, Walshe M, Murray RM, Bramon E. (2008) Auditory P300 in patients with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Bipolar Disord*, 10: 377-386.

Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriel DL, Kelkar K, Kennedy DN, Caviness VS, Bush G, Alvardi M, Faraone SV, Biederman J. (2006) Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 60: 1071-1080.

Seidman LJ, Biederman J, Liang L, Valera EM, Monuteaux MC, Brown A, Kaiser J, Spencer T, Faraone SV, Makris N. (2011) Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol Psychiatry*, 69: 857-866.

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

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

Shulman GL, McAvoy MP, Cowan MC, Astafiev SV, Tansy AP, d'Avossa G, Corbetta M. (2003) Quantitative analysis of attention and detection signals during visual search. *J Neurophysiol*, 90: 3384-3397.

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

Simon V, Czobor P, Bitter I. (2012) Is ADHD severity in adults associated with the lifetime prevalence of comorbid depressive episodes and anxiety disorders? *Eur Psychiatry*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.05.002>.

Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, Chauvel P. (1990) The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76: 235-248.

Sobanski E (2006) Psychiatric comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 (Suppl 1): 26-31.

Sobanski E, Bruggemann D, Alm B, Kern S, Deschner M, Schubert T, Philipsen A, Rietschel M. (2007) Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257: 371-377.

Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. (2010) Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49: 345-355.

Sonuga-Barke EJ és Castellanos FX. (2007) Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 31: 977-986.

Stanley JA, Kipp H, Greisenegger E, MacMaster FP, Panchalingam K, Keshavan MS, Bukstein OG, Pettegrew JW. (2008) Evidence of developmental alterations in cortical and subcortical regions of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a

multivoxel in vivo phosphorus 31 spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry*, 65: 1419-1428.

Stavro GM, Ettenhofer ML, Nigg JT. (2007) Executive functions and adaptive functioning in young adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc*, 13: 324-334.

Steffensen SC, Ohran AJ, Shipp DN, Hales K, Stobbs SH, Fleming DE. (2008) Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision Res*, 48: 917-925.

Strik WK, Fallgatter AJ, Brandeis D, Pascual-Marqui RD. (1998) Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108: 406-413.

Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, Hein J, Nedderhult A, Neumann B, Gregor A, Juckel G, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A. (2008) Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*, 39: 966-972.

Surman CB, Biederman J, Spencer T, Miller CA, McDermott KM, Faraone SV. (2013) Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *Atten Defic Hyperact Disord*, doi:10.1007/s12402-012-0100-8.

Tamm L, Menon V, Reiss AL. (2006) Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Am J Psychiatry*, 163: 1033-1043.

Tamm L, Narad ME, Antonini TN, O'Brien KM, Hawk LW, Epstein JN. (2012) Reaction time variability in ADHD: a review. *Neurotherapeutics*, 9: 500-508.

Taylor MJ (1988) Developmental changes in ERPs to visual language stimuli. *Biol Psychol*, 26: 321-338.

Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. (2006) Mapping brain maturation. *Trends Neurosci*, 29: 148-159.

Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. (2007) Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 61: 1361-1369.

Valera EM, Spencer RM, Zeffiro TA, Makris N, Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, Seidman LJ. (2010) Neural substrates of impaired sensorimotor timing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 68: 359-367.

van Boxtel GJ, van der Molen MW, Jennings JR, Brunia CH. (2001) A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biol Psychol*, 58: 229-262.

van der Stelt O, Kok A, Smulders FT, Snel J, Boudewijn GW. (1998) Cerebral event-related potentials associated with selective attention to color: developmental changes from childhood to adulthood. *Psychophysiology*, 35: 227-239.

van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. (2002) Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*, 21: 589-624.

Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. The Psychological Corporation, New York, 1981.

Weiss MD, Gibbins C, Goodman DW, Hodgkins PS, Landgraf JM, Faraone SV. (2010) Moderators and mediators of symptoms and quality of life outcomes in an open-label study of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*, 71: 381-390.

Wickens C, Kramer A, Vanasse L, Donchin E. (1983) Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science*, 221: 1080-1082.

Wiersema JR, van der Meere JJ, Roeyers H. (2009) ERP correlates of error monitoring in adult ADHD. *J Neural Transm*, 116: 371-379.

Wiersema R, van der MJ, Antrop I, Roeyers H. (2006) State regulation in adult ADHD: an event-related potential study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28: 1113-1126.

Wilbertz G, Tebartz van EL, Delgado MR, Maier S, Feige B, Philipsen A, Blechert J. (2012) Orbitofrontal reward sensitivity and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage*, 60: 353-361.

Wilens TE, Biederman J, Faraone SV, Martelon M, Westerberg D, Spencer TJ. (2009) Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *J Clin Psychiatry*, 70: 1557-1562.

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*, 57: 1336-1346.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

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

Szuromi B, Bitter I, Czobor P. (2013) Functional impairment in adults positively screened for attention deficit hyperactivity disorder: the role of symptom presentation and executive functioning. *Compr Psychiatry*, doi: 10.1016/j.comppsy.2013.04.002.

10.2. A disszertációtól független közlemény

Rajna P, Hidas Z, Pal I, Csibri E, Veres J, **Szuromi B**. (2009) Measurement of mental fatigability by task related spectral eeg. A pilot study. *Ideggyogy Sz*, 62: 36-40.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenek előtt szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, dr. Czobor Pálnak nélkülözhetetlen szakmai segítségéért és a folyamatos biztatásért, támogatásért, ami nélkül ez a munka nem készülhetett volna el.

Köszönöm főnökömnek, Prof. Dr. Bitter Istvánnak, a Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika igazgatójának türelmét és a lehetőséget a kutatásban való részvételre.

Köszönöm Martin Ohlmeiernek és Vanessa Proxnak, hogy kérésemre megküldték a közleményükben nem publikált mérési adatokat és ezzel segítették az elektrofiziológiai metaanalízis elkészítését.

Köszönöm az ADHD kutatócsoport akkori tagjainak, Bálint Sárának, Mészáros Ágnesnek és dr. Simon Viktóriának a klinikai interjúk felvétele és a neuropszichológiai vizsgálatok elvégzése során végzett munkájukat.

Köszönöm a vizsgálathoz való hozzájárulását Gyarmathy Évának, valamint a 17 háziornosnak (Mohácsi Katalin, Zsoldos Enikő, Szűcs Anikó, Csibi Erzsébet, Karai Gábor, Varjassy Péter, Galló Beáta, Mihály Mária, Miskolczi Zsuzsanna, Laky János, Balogh Annamária, Kodák Zsuzsanna, Fenyővári Éva, Zolnay Júlia, Fodor Ferenc, Kretz Éva, Horváth Zsuzsanna) és asszisztenseiknek.

Köszönöm a 158 résztvevőnek a vizsgálatban való közreműködésüket.

Köszönettel tartozom klinikus mestereimnek, dr. Csibri Évának, dr. Tolna Juditnak és dr. Unoka Zsoltnak, hogy a sok év alatt, amíg együtt dolgoztunk inspiráltak és formáltak gondolkodásomat.

Végül köszönöm családomnak és barátaimnak biztatásukat és támogatásukat, amivel segítettek ennek a munkának az elkészültét.