

# A felnőttkori figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) hibázáshoz kötött viselkedéses- és EEG kiváltott válasz eltéréseinek vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Balogh Lívía

Semmelweis Egyetem  
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Gádoros Júlia, Ph.D., főorvos

Dr. Bódizs Róbert, Ph.D., tudományos főmunkatárs

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Bereczki Dániel, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Túry Ferenc, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Tárnok Zsanett, Ph.D., vezető pszichológus

Budapest  
2017

**TARTALOMJEGYZÉK**

<b>1. BEVEZETÉS</b> .....	9
1.1. A felnőttkori ADHD klinikai vonatkozásai .....	10
1.1.1. A felnőttkori ADHD tünetei, DSM-IV-TR diagnosztikus kritériumok .....	10
1.1.2. A DSM-5 szemléletváltása és diagnosztikus újdonságai .....	12
1.1.3. Emóciószabályozás felnőttkori ADHD-ban.....	14
1.2. A felnőttkori ADHD neuropszichológiai vonatkozásai.....	15
1.2.1. Felnőttkori ADHD-ban leírt kognitív eltérések .....	15
1.2.2. A neuropszichológiai deficitet magyarázó elméletek, az ADHD etiológiai háttere.....	15
1.2.3. Kognitív működések érzelmi tartalmú ingerek mellett, a szelf-reguláció nehézségei .....	17
1.3. A folyamatos teljesítmény teszt (Continuous Performance Test, CPT) viselkedéses mutatói .....	18
1.3.1. A hibázás típusa .....	18
1.3.2. A reakcióidőt jellemző mutatók .....	18
1.3.2.1. A hibázást követő reakcióidő lassulás (post-error slowing, PES).....	19
1.3.3. A hibázáshoz köthető CPT viselkedéses mutatók eltérései ADHD-ban.....	21
1.4. Hibázáshoz kötött kiváltott válaszok .....	22
1.4.1. A hiba-negativitás (error-related negativity, ERN).....	23
1.4.1.1. Az ERN komponens általános leírása .....	23
1.4.1.2. Az ERN forrásának feltárására irányuló képalkotó és elektrofiziológiai vizsgálatok.....	24
1.4.1.3. Az ERN komponens fizikai jellemzői.....	26
1.4.2. A hiba-pozitivitás (error positivity, Pe).....	27
1.4.2.1. A Pe komponens általános leírása .....	27
1.4.2.2. A Pe komponens fizikai tulajdonságai .....	28
1.4.3. A hibázáshoz kötött kiváltott válaszok dimenzionális megközelítése .....	28
1.4.4. Hibázáshoz köthető kiváltott válasz eltérések ADHD-ban .....	29
1.4.4.1. A hibázáshoz köthető kiváltott válasz eltérések gyermekkori ADHD-ban.....	29

1.4.4.2. A hibázáshoz köthető kiváltott válasz eltérések felnőttkori ADHD-ban.....	30
<b>2.CÉLKITŰZÉS</b> .....	33
2.1. Az első vizsgálat célkitűzése .....	33
2.2. A második vizsgálat célkitűzése .....	34
2.3. A harmadik vizsgálat célkitűzése .....	34
<b>3.MÓDSZEREK</b> .....	36
3.1. Az első vizsgálat módszerei.....	36
3.1.1. Keresési stratégia.....	36
3.1.2. A releváns közlemények jellemzői .....	37
3.1.3. A releváns közlemények metodikai különbségei .....	38
3.1.4. A hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) számítási módjai .....	39
3.1.5. Statisztikai módszerek.....	39
3.2. A második vizsgálat módszerei .....	40
3.2.1. A vizsgálat résztvevői .....	40
3.2.2. A vizsgálatban alkalmazott folyamatos teljesítmény teszt paradigma.....	41
3.2.3. Viselkedéses mutatók azonosítása .....	41
3.3. A harmadik vizsgálat módszerei.....	41
3.3.1. A vizsgálat résztvevői .....	42
3.3.2. A vizsgálatban alkalmazott folyamatos teljesítmény teszt paradigma.....	42
3.3.3. EEG felvétel- és előfeldolgozás .....	44
3.3.4. ERP analízis és a vizsgált viselkedéses mutatók.....	44
3.3.5. A vizsgálatban alkalmazott tünetbecslő skálák.....	45
3.3.6. Statisztikai analízis .....	46
<b>4.EREDMÉNYEK</b> .....	47
4.1. Az első vizsgálat eredményei.....	47
4.1.1. A meta-analízis mintájának jellemzői .....	47
4.1.2. A PES különbségei az ADHD és kontroll csoport között.....	47
4.1.3. A PES feladat/és demográfia függő vizsgálatának eredményei.....	50
4.2. A második vizsgálat eredményei .....	51
4.2.1. Demográfiai és leíró jellemzők .....	51
4.2.2. A PES és más viselkedéses mutatók .....	52

4.3. A harmadik vizsgálat eredményei.....	52
4.3.1. Demográfiai és leíró jellemzők .....	52
4.3.2. A CPT teszt során azonosított viselkedéses mutatók eredményei .....	53
4.3.3. Hibázáshoz kötött kiváltott válasz aktivitás .....	54
4.3.4. A tüneti súlyosság és a kiváltott válasz aktivitás összefüggése az ADHD csoportban .....	57
<b>5.MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>60</b>
5.1. Az első és második vizsgálat megbeszélése .....	60
5.1.1. A meta-analízis során nyert eredmények megbeszélése .....	60
5.1.1.1. A PES eltérései az ADHD csoportban és a PES hatáserőssége .....	60
5.1.1.2. A PES demográfiai változókkal (életkorral és nemmel) való összefüggése .....	61
5.1.1.3. A PES feladat változókkal való összefüggése .....	62
5.1.1.4. A vizsgálat korlátai .....	63
5.1.1.5. A meta-analízis megjelenése óta közölt eredmények .....	63
5.1.2. A hibázást követő reakcióidő lassulás felnőttkori ADHD-s mintán .....	64
5.1.2.1. A kapcsolódó kutatás kiváltott válasz eredményeinek rövid bemutatása	65
5.2. A harmadik vizsgálat megbeszélése .....	67
5.2.1. Viselkedéses eredményeink kontextusba helyezése .....	67
5.2.2. A hibázáshoz kötött ERN és Pe komponensek változásai felnőttkori ADHD-ban .....	68
5.2.2.1. Az ERN változásai semleges és emocionális ingerhelyzetben és a tüneti dimenziókkal való összefüggése .....	68
5.2.2.2. A Pe változásai semleges és emocionális ingerhelyzetben és a tüneti dimenziókkal való összefüggése .....	70
5.2.2.3. Vizsgálatunk korlátai .....	71
<b>6.KÖVETKEZTETÉSEK.....</b>	<b>72</b>
<b>7.ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>75</b>
<b>8.SUMMARY .....</b>	<b>76</b>
<b>9.IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>77</b>
<b>10.SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....</b>	<b>97</b>
10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények .....	97

10.2. A disszertációtól független közlemények .....	97
<b>11.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>98</b>

## **RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

ACC: anterior cinguláris kéreg

ADHD: figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

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

BAS: viselkedési aktivációs rendszer (Behavioral Activation System)

BIS: viselkedési gátló rendszer (Behavioral Inhibition System)

BOLD: véroxigénszint-függő (Blood Oxygen Level Dependent)

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

CPT: Folyamatos Teljesítmény Teszt (Continuous Performance Test)

CRN: helyes választ követő pozitivitás (correct-related positivity)

CRT: választásos reakcióidő feladat (Choice Reaction Time Task)

DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition

EEG: elektroencefalogram

EP: kiváltott válasz (Evoked Potential)

ERN: hiba-negativitás (error-related negativity)

ERP: eseményfüggő potenciál (event related potential)

fMRI: funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat

IAPS: International Affective Picture System

ISI: interstimulus intervallum

LORETA: Low Resolution Electromagnetic Tomography

MFC: mediális frontális kéreg (medial frontal cortex)

ms: ezredmásodperc (millisecundum)

OFC: orbitofrontális kéreg (orbitofrontal cortex)

Pe: hiba-pozitivitás (error positivity)

PES: hibázást követő reakcióidő lassulás (post-error slowing)

PFC: prefrontális kéreg (prefrontal cortex)

RT: reakcióidő

pre-SMA: pre-supplementer motoros área

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

SD: standard deviáció

## TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE

### Táblázatok

1. Az ADHD diagnosztikus kritériumai a DSM-IV-TR nyomán.
2. A hibázást kísérő kiváltott válasz komponensekre (ERN, Pe) vonatkozó irodalmi eredmények ADHD-ban, kontroll csoporttal való összehasonlítással.
3. Második vizsgálatunk ADHD és kontroll csoportjának demográfiai és klinikai jellemzői.
4. Második vizsgálatunk viselkedéses adatai az ADHD és kontroll csoportra vonatkozóan.
5. Harmadik vizsgálatunk ADHD és kontroll csoportjának demográfiai és klinikai jellemzői.
6. Harmadik vizsgálatunk reakcióidő- és gátlási hiba százalék eredményei az ADHD és kontroll csoportra vonatkozóan.
7. A hibázáshoz kötött kiváltott válasz (ERN és Pe komponensek) aktivitásának amplitúdója lokalizáció (FCz, Cz és Pz elektróda) és érzelmi valencia szerinti bontásban, a csoportkülönbségek feltüntetésével.
8. A CAARS tüneti domének és az ERN és Pe összefüggése az ADHD csoportban.

### Ábrák

1. A meta-analízis szempontjából releváns közlemények azonosításának folyamatábrája.
2. A vizsgálatunkban alkalmazott go/no-go paradigma illusztrációja.
3. A meta-analízisbe bevont vizsgálatok hibázást követő reakcióidő lassulására (PES) vonatkozó egyéni és becsült összevont hatáserőssége (Cohen d, 95% konfidencia intervallum).
4. A hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) értékének alakulása (millisecundumban mérve) az interstimulus intervallum (ISI) függvényében az ADHD és a kontroll csoportban.
5. A hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) összevont hatáserősségi mutató

értékének alakulása az interstimulus intervallum (ISI) függvényében.

6. A 2500 ms vagy annál hosszabb interstimulus intervallumot alkalmazó vizsgálatok hibázást követő reakcióidő lassulására (PES) vonatkozó egyéni és becsült összevont hatásereősége (Cohen d, 95% konfidencia intervallum).

7. A negatív, semleges (neutrális) és pozitív ingerhelyzetben azonosított kiváltott válaszok a vizsgált potenciálok (ERN és Pe) szempontjából releváns frontális (Fcz), centrális (Cz) és parietális (Pz) elektróda lokalizáció szerinti bontásában.



## 1. BEVEZETÉS

A felnőttkorra fennmaradó ADHD diagnosztikája a magtünetek általános jellege, a tünetek időbeli változékonysága és a következményes funkciókárosodás retrospektív megítélése miatt sok szubjektív elemet hordoz, melyek az ADHD alul-, és felüldiagnosztizálásának irányába egyaránt hatnak. Az eredményes kezelés igénye a diagnosztika ezen szubjektivitását kiküszöbölő prediktív biomarkerek klinikai gyakorlatba való bevezetését sürgeti.

Az ADHD-ban igazolt strukturális és funkcionális eltérések agyi lokalizációjának átfedése a hibázáshoz kötött kiváltott válaszokat generáló strukturákkal az utóbbi évek kutatói érdeklődését a hibázásra illetve a hibázást kísérő neurobiológiai és viselkedéses mutatók vizsgálatára irányította. A szakirodalom a neuropszichológiai eltérések -így a hibázási arány, reakcióidő mutatók- vizsgálata tekintetében gazdag, a felnőttkori ADHD hibázáshoz kötött eseményfüggő EEG potenciálok vonatkozásában azonban csupán néhány vizsgálati eredmény áll rendelkezésre. Kutatási munkánk általános célkitűzése, hogy a hibázást, a hibafeldolgozást és az azt követő adaptációs változásokat középpontba állítva azt komplex folyamatként vizsgálja, neuropszichológiai és elektrofiziológiai módszerek egymást kiegészítő vizsgálatával.

Dolgozatom első részében a felnőttkori ADHD klinikai jellemzőit, a folyamatos teljesítmény teszt (Continuous Performance Test, CPT) során rögzíthető hibázáshoz kötött viselkedéses mutatókat és az elektrofiziológiai módszerrel azonosított hibázáshoz kötött eseményfüggő potenciálok felnőttkori ADHD-ban eddig igazolt eltéréseit szeretném bemutatni, majd ezt követően, munkám második felében saját kutatásainkat, illetve azok eredményeit szeretném ismertetni.

## 1.1. A felnőttkori ADHD klinikai vonatkozásai

A figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) gyermekkorban és felnőttkorban történő diagnosztikája a látszólag megegyező tüneti kritériumok ellenére a klinikai gyakorlatban meglehetősen különbözik. A felnőttkorban történő diagnosztika egyik alapvető eleme a gyermekkori tünetek retrospektív azonosítása, mely az eltelt idő hosszúsága és a sok esetben nehezen elérhető heteroanamnézis miatt jelentős kihívást jelent. A figyelemzavar és/vagy hiperaktivitás és impulzivitás tüneteinek krónikus, kisgyermekkortól felnőttkorra ívelő jellegén túl az ADHD diagnózisának további, igen fontos sarokpontja a funkciókárosodás ténye, mely csak részben függ a tünetek jellegének és intenzitásának időbeli stabilitásától. A felnőttkori funkcionálást nagyban meghatározza a kialakult adaptív, kompenzáló stratégiák hatékonysága, a hatékony működést elősegítő környezeti feltételek (gyermekkorhoz képest) rugalmasabb alakításának lehetősége. A felnőttkort ugyanakkor általában magasabb teljesítményre vonatkozó elvárások jellemzik, a szülői támogatás a mindennapi teendőket, intéznivalókat illetően többnyire csökken az idő előrehaladásával. Tekintve, hogy a későbbiekben ismertetett kutatásunk bevonási fázisának idején a DSM-IV-TR (1) diagnosztikus kritériumok voltak érvényben, elsőként ezeket ismertetem, a DSM-5-ben (2) megjelenő változásokat ezt követően mutatom be.

### 1.1.1. A felnőttkori ADHD tünetei, DSM-IV-TR diagnosztikus kritériumok

Az ADHD három „megtünete” a figyelemzavar, a hiperaktivitás és az impulzivitás. A klinikai tünetek dominanciája szerint figyelemhiányos, hiperaktív-impulzív illetve kombinált típusú ADHD-t különböztetünk meg. Tekintve, hogy a későbbiekben ismertetett kutatásunk bevonási fázisának idején a DSM-IV diagnosztikus kritériumok voltak érvényben, elsőként ezeket szeretném ismertetni, a DSM-5-ben megjelenő változásokat ezt követően szeretném bemutatni. Az ADHD DSM-IV-TR szerinti kritériumait az 1. táblázat szemlélteti.

1. táblázat. Az ADHD diagnosztikus kritériumai a DSM-IV-TR nyomán.

<p><u>A kritérium:</u> A figyelmetlenség vagy a hiperaktivitás/impulzivitás alábbi tünetei közül legalább hat vagy több teljesül, továbbá ezek legalább 6 hónapon keresztül olyan mértékben fennállnak, ami maladaptív és nem felel meg a fejlődési szintnek.</p>	
<p><i>1.) Figyelemzavar tünetei:</i></p> <p>a.) gyakran nem figyel a részletekre vagy gondatlan hibákat vét</p> <p>b.) gyakran nehézséget okoz a figyelem megtartása akár feladat- akár játéktevékenységben belül</p> <p>c.) gyakran úgy tűnik, nem figyel, miközben beszélnek hozzá</p> <p>d.) gyakran nem követi az instrukciókat vagy elmarad az iskolai és egyéb munka vagy kötelesség befejezésével</p> <p>e.) gyakran van nehézsége a feladatok és feladatok, tevékenységek megszervezésében</p> <p>f.) gyakran elkerüli vagy ellenáll olyan feladatoknak, melyek tartós mentális erőfeszítést kívánnak</p> <p>g.) gyakran elveszti a feladatokhoz, tevékenységekhez szükséges dolgokat</p> <p>h.) a külső ingerek gyakran elvonják a figyelmét</p> <p>i.) napi tevékenységeiben gyakran feledékeny</p>	<p><i>2.) Hiperaktivitás (a-f) és impulzivitás (g-i) tünetei:</i></p> <p>a.) gyakran babrál, fészkelődik a helyén</p> <p>b.) gyakran elhagyja a helyét olyan helyzetben, amikor az ülve maradást várják el</p> <p>c.) gyakran rohángál, ugrál, mászik, amikor az nem helyénvaló (felnőtteknél ez korlátozódhat a nyugtalanság szubjektív érzésére)</p> <p>d.) gyakran van nehézsége az önálló, nyugodt játéktevékenységben</p> <p>e.) gyakran "izeg-mozog", úgy cselekszik, "mint akit felhúztak"</p> <p>f.) gyakran túlzó mennyiségű beszéd</p> <p>g.) gyakran kimondja a választ, mielőtt a kérdés befejeződött volna</p> <p>h.) gyakran van nehézsége a várakozással</p> <p>i.) gyakran félbeszakít másokat</p>
<p><u>B kritérium:</u> a tünetek a 7. életév előtt megjelennek és károsodást okozhatnak.</p>	
<p><u>C kritérium:</u> a funkciózavar legalább két vagy több helyzetben (pl. munkahelyen és otthon) azonosítható.</p>	
<p><u>D kritérium:</u> a szociális, iskolai vagy munkahelyi működésben egyértelműen észlelhető klinikailag is jelentős károsodás.</p>	
<p><u>E kritérium:</u> a tünetek nem kizárólag átfogó fejlődési zavar, szkizofrénia vagy egyéb pszichotikus zavar folyamán jelentkeznek és nem magyarázhatóak jobban más mentális zavarral (pl. hangulatzavar, személyiségzavar).</p>	

Felnőttkorra fennmaradó ADHD diagnózisa tehát akkor állítható fel, ha vagy a figyelemzavar-, és/vagy a hiperaktív/impulzív tünetcsoportból legalább hat teljesül gyermekkorban (7 éves kor előtt) és felnőttkorban egyaránt, továbbá az ehhez kapcsolódó funkciókárosodás klinikailag legalább két területen igazolható. A DSM-IV-TR kritériumok felnőtt betegsoportha vonatkoztatása több nehézségbe ütközik: 1.) a klinikai tünetekre vonatkozó kérdések gyermekkori élethelyzetekre kérdeznék rá, 2.) az életkori kritérium (7 éves kor előtt) bár gyermekkorban jól megragadható, retrospektív gyermekkori diagnózis felállításakor nehezen alkalmazható -részben, mivel a szülői anamnézis sok esetben nehezen érhető el, másrészt az idő múlásával a tünetek megjelenésének ideje nehezen azonosítható ilyen időbeli pontossággal.

#### 1.1.2. A DSM-5 szemléletváltása és diagnosztikus újdonságai

A DSM-5 diagnosztikus rendszer bevezetése a felnőttkori ADHD diagnosztikában lényeges változásokat hozott. Legfőbb újdonsága, hogy felnőttkorban történő diagnosztika esetén bár továbbra is nélkülözhetetlen a tünetek developmentális, perzisztáló jellegének azonosítása, a funkciókárosodás vonatkozásában a folytonosság nem abszolút követelmény, mivel a változó környezeti kontextus függvényében alakulhat (3-5).

Felnőttkorban történő diagnosztika esetén a gyermekkori ADHD tünetek két területen (pl. otthon, iskolában vagy munkahelyen) való megjelenése elegendő, gyermekkorra vonatkozóan nem kritérium a definitív funkciókárosodás. A felnőttkori funkcionalitás megítélése szintén változott: míg a DSM-IV-TR szerint a diagnózis felállításához „klinikailag jelentős károsodás” kritériumának kellett teljesülni, addig a DSM-5 ezzel kapcsolatban sokkal megengedőbb, és a következőképpen fogalmaz: „a klinikai tünet közvetlen, negatív hatással van a társas és iskolai/munkahelyi tevékenységekre”.

A rendelkezésre álló longitudinális kohorsz vizsgálatok összegzése (6) során leírt meglehetősen tág (4-77%) prevalencia tartomány az eltérő diagnosztikus algoritmusok, a tünetek önbevalláson illetve heteroanamnesztikus információon alapuló jellege mellett a funkciókárosodás kritériumának prevalenciát befolyásoló igen jelentős szerepére hívja fel a figyelmet. Hazai mintán, a munkacsoportunk által végzett epidemiológiai vizsgálat

szerint (7) az ADHD gyakorisága lényegesen kisebb, amennyiben a tüneti („A”) kritériumok mellett a funkciókárosodás („D”) kritériumát is figyelembe vesszük (felnőtt mintán 3,65% illetve 1,35%).

További változás, hogy a tünetek időbeli megjelenésének kezdete hét helyett tizenkét év előttiére módosult (segítve ezzel a retrospektív tünettápellmérését), továbbá a diagnosztikus küszöb hat helyett öt tünet meglétére csökkent. Jelentős előrelépés, hogy a DSM-5 a felnőttkori szituációkra adaptált kérdéssort is tartalmaz. Nevezéktani újdonság, hogy míg a DSM-IV-TR figyelemhiányos-, hiperaktív/impulzív- és kombinált típusú ADHD megnevezést használ, a tüneti mintázat időbeli változása miatt ez a DSM-5-ben „túlnyomórészt figyelemhiányos”-, „túlnyomórészt hiperaktív/impulzív”-, illetve „kombinált megjelenési forma” elnevezésre módosult. A DSM-5-ben az autizmus diagnózisa ADHD mellett kódolható.

A DSM-5 megkívánja a (jelenlegi) ADHD súlyosságának megjelölését. Enyhe tüneti súlyosság áll fenn, ha a diagnózis felállításához szükséges tüneteken felül csak kevés vagy egy sincs jelen és a tünetek csak enyhe károsodást okoznak a társas vagy foglalkozásbeli működésben. Mérsékelt súlyos az ADHD, amennyiben a tünetek és az okozott működésbeli károsodás az „enyhe” és „súlyos” közötti képet mutat, „súlyos”, amennyiben a diagnózis felállításához szükséges tüneteken felül sok vagy több különösen súlyos tünet van jelen, vagy a tünetek jelentős károsodást okoznak a társas- vagy foglalkozásbeli működésben.

Összességében tehát elmondható, hogy a DSM-5 előnye, hogy a felnőttkori diagnosztikát jobban figyelembe veszi, a vonatkozó kérdéseket felnőttkori élethelyzetekre adaptálja, a károsodás időbeli kezdetét kitolva segíti a retrospektív diagnózist. Fontos azonban látni, hogy a DSM-5 kritériumrendszer a funkcionális károsodás megítélését illetően mind gyermek-, mind felnőttkorra vonatkozóan lényegesen alacsonyabb küszöb-kritériumot állít fel: a diagnosztikus metódust követve a DSM-5-ben „enyhe” és „mérsékelt” tünettúlyossággal jellemzett betegek a DSM-IV-TR-ben diagnosztikus küszöb alattinak minősülnek. A DSM-5 bírálati között éppen ezért az ADHD túldiagnosztizálásának veszélye merül fel a leggyakrabban.

### 1.1.3. Emóciószabályozás felnőttkori ADHD-ban

Az emocionális hatások kontrollálásának és szabályozásának elégtelensége következtében kialakult klinikai tünetek az ADHD korábban elterjedt diagnosztikus rendszereiben rendre szerepeltek (8,9), azonban a fent ismertetett DSM kritériumok között szinte alig jelennek meg.

Barkley (8) az ADHD tüneteit három csoportba sorolta: frontostriatális funkcionális körökhöz kötődő funkciókat, úgynevezett „hideg” ADHD tüneteket (pl. munkamemória, figyelem, szervezés és tervezés nehézsége), frontocerebelláris funkcionális körhöz köthető tüneteket (pl. motoros koordináció gyengesége, időzítési és időérzékelési nehézségek), továbbá frontolimbikus körhöz köthető, úgynevezett „forró” ADHD tüneteket különített el. Ez utóbbi az emocionális diszkontrollt, valamint motivációs deficitet foglalja magában, melyek következménye az erős érzelmekre való fokozott reaktivitás, alacsony frusztrációs tolerancia, a tudatos, „célirányos” magatartást segítő tudatos szabályozás elégtelensége, mely a helyzethez képest eltúlzott, sokszor udvariatlan magatartás, heves érzelmi reakciók, meggondolatlan magatartás formájában jelentkezik.

Az utóbbi években az emóciószabályozás nehézsége újra az érdeklődés fókuszába került. Tekintve, hogy az ADHD-s betegek többségét (becslések szerint 53% és 86% közötti hányadát (10-15)) érintő károsodásról van szó (10,11,14), mely a mindennapi funkcionalitást jelentősen rontja (10,11,16,17), továbbá hasonlóan a többi magtünethez a farmakológiai (18-20) és pszichoterápiás (21-23) kezelésekre jól reagál, az emocionális szabályozás nehézségét az ADHD-hoz társuló zavar helyett egyes klinikusok annak „negyedik magtüneteként” (12,24-26) tartják számon. Noha az eddig közölt vizsgálatokban az emocionális diszreguláció mindhárom ADHD magtünettel korrelált, hiperaktív/impulzív tünetekkel való összefüggése lényegesen erősebb, mint a figyelemzavarral való kapcsolata (12,18,27).

## 1.2. A felnőttkori ADHD neuropszichológiai vonatkozásai

### 1.2.1. Felnőttkori ADHD-ban leírt kognitív eltérések

A prefrontális kéreghez köthető kognitív funkciók, így a figyelemzavar és a végrehajtó (exekutív) funkciók zavara a leggyakrabban leírt neuropszichológiai eltérés ADHD-ban. A figyelemzavar elsősorban a figyelem megtartásának nehézségében, fokozott figyelmi disztraktibilitás formájában jelenik meg és a fókuszált figyelmet, megosztott figyelmet és fenntartott figyelmet vizsgáló feladatokban érhető tetten (28,29). Fontos megjegyezni, hogy míg gyermekkorban a figyelmi nehézség többnyire hibázást eredményez, felnőttkorban inkább a reakcióidő változékonyságában jelenik meg, tükrözve a figyelmi éberség időszakos hullámzását (30). Az exekutív funkciók a figyelem által kiválasztott, és a munkamemória által rövid ideig aktívan tartott információk összekapcsolását, azok átalakítását végzik, effektív viselkedési módok tervezéséért és végrehajtásáért felelősek. Megfigyelések szerint ez gyermekkori (31) és felnőttkori ADHD-ban (32,33) is domináns eltérés, mely időben stabil és a tüneti remissziótól kevésbé függ (34,35). Számos alfunkciója közül ADHD-s betegcsoport vonatkozásában a válaszgátlás zavara a legkövetkezetesebben kimutatott eltérés (36,37), melyet általában go/no-go feladathelyzetben vagy stop-jellel kiegészített választásos reakcióidő feladatban vizsgálnak, amikor egy prepotens motoros válasz felfüggesztése a kívánt reakció. A válaszgátlás nehézségén kívül a munkamemória (38) és a kognitív flexibilitás (31,32) károsodása érdemel említést.

### 1.2.2. A neuropszichológiai deficitet magyarázó elméletek, az ADHD etiológiai háttere

Az ADHD tüneti heterogenitása miatt a zavar hátterében álló neuropszichológiai deficit meghatározása jelentős kihívást jelentő feladat. Kezdetben az úgynevezett kognitív diszfunkció elméletek (Cognitive Dysfunction Theories) önálló neuropszichológiai funkciókárosodások meghatározására törekedtek, ADHD esetén a fenntartott és szelektív figyelem (28), az exekutív funkciók (31), azon belül is a válaszgátlás (39) és a munkamemória (40) zavarát hangsúlyozták. Fontos megjegyezni azonban, hogy az ADHD-val érintett gyermekek felénél a jelenleg használt tesztekben

nem detektálható teljesítménycsökkenés (41), és az alkalmazott tesztek specificitása és szenzitivitása egyaránt korlátozott.

Más szerzők a megerősítés jelentőségét hangsúlyozzák (Reinforcement Process Theories). Az ADHD-val élő személyeket túlműködő viselkedéses aktivációs rendszerrel (Behavioral Activation System, BAS) (42), magasabb jutalom küszöbvel (43), csökkent viselkedéses gátló rendszerrel (Behavioral Inhibition System, BIS) és csökkent büntetésre való érzékenységgel (44) jellemzik, melyhez a késleltetett jutalom (delay aversion) (45) averzióját írják le.

A szabályozási deficit elméletek (Regulatory Deficit Models) a kognitív és motivációs deficitet egy alternatív elméleti keretbe helyezve az adaptív viselkedés kialakításának nehézségét emelik ki. A hatékony stratégiaváltás háttérében az inger-válasz mintázatok flexibilis, folyamatos feldolgozásának szükségességét hangsúlyozzák, melyhez két tényező szükséges: a folyamatos önmonitorozás (self-monitoring), mely során értékeljük, az általunk adott reakció megfelelt-e a kontextusnak, illetve amennyiben a várt és bekövetkezett válasz közötti diszkrepanciát észlelünk, azt adaptív kontroll mechanizmusokkal korrigáljuk. Akár az önmonitorozás, akár az adaptív kontroll mechanizmusok károsodtak, az maladaptív vagy szuboptimális viselkedési módot eredményez (46). Douglas szerint (47) az ADHD-ra jellemző neuropszichológiai eltérések (így a figyelemzavar és gátlási deficit) háttérében egy általánosabb kognitív deficit, az önszabályozás (self-regulation) károsodása áll, az éberségi szint szabályozásának nehézségével, megnövekedett viselkedési variabilitással és a jutalomra való érzékenység változásaival.

Barkley a gátló modellel (Behavioral Inhibition Model) magyarázta az ADHD-ban észlelt deficitet (48). Az eredeti modellben az optimális éberségi-és energiaszintet a gátló rendszer top-down folyamatokkal felügyeli, ennek károsodását írta le. A modellt a későbbiekben a kognitív gátló folyamatok zavara mellett az érzelmi diszreguláció zavarával egészítették ki (49,50).

A kognitív energetikai modell (51) (Cognitive-energetic Model) ADHD-ra való adaptációja Sergeant és munkatársainak nevéhez fűződik (52-54). A modell az állapotszabályozás energetikai aspektusának deficitjét helyezi a középpontba, az éberségi/energetikai állapot feladathelyezethez igazodó szabályozásának nehézségét emeli ki. A kognitív mechanizmusok, az energetikai/éberségi rendszer és a végrehajtó



viselkedés kontrolljának deficitjét egységbe foglalja, hangsúlyozva a jutalmazó rendszer szerepét, a késleltetési és gátlási nehézségét. A fentről lefelé irányuló (ügynevezett top-down) folyamatok mellett (mint például a figyelem tudatos irányítása a feladatra) ügynevezett bottom-up, vagyis alulról felfelé irányuló (adat/stimulus vezérelt) folyamatok szerepét emeli ki, mely szerint az aktivációs/energetikai állapot ADHD-ban túlzottan függ a stimulus fizikai tulajdonságaitól, a bottom-up reguláció is szuboptimális. További feltételezés, hogy ADHD-val élő személyeknél ezen kívül „túl keskeny” az optimális, feladatnak megfelelő éberségi sáv, ezért teljesítenek gyengébben az ingerszegény/monoton, illetve a túlzottan ingerdús helyzetekben is (55,56). Egy másik feltételezés szerint az ADHD-s személyek többnyire alul-aktivált éberségi állapotban (hypoarousal), vannak, ennek következménye a rájuk jellemző inger- és újdonságkereső magatartás (57).

### 1.2.3. Kognitív működések érzelmi tartalmú ingerek mellett, a szelf-reguláció nehézségei

Az a képesség, hogy emocionális hatások mellett adekvát és adaptív válaszstratégiát alakítsunk ki, az információfeldolgozás folyamatára kiemelt terhet ró. Az ADHD-ra jellemző gátlási (és szabályozási) nehézség tehát nem csak a figyelmi-, motoros-, és verbális területeket érinti, de az emocionális ingerek feldolgozásában, azok szabályozásában is manifesztálódik. Az érzelmi inger előjelétől, valenciájától és éberséget kiváltó tulajdonságától való fokozott függés, az ezzel kapcsolatos „sodródás”; az emocionális impulzivitáshoz kötődő gátlási nehézség és megnövekedett reaktivitás; és a releváns, adott esetben emocionális tartalommal nem rendelkező ingerre való figyelmi reorientáció nehézsége összességében egy komplex, szelf-regulációs defektust rajzol ki. A folyamat az információ energetikai aspektusából is megközelíthető, nevezetesen, hogy bizonyos emocionális ingerek esetében az optimális éberségi szint szabályozásának nehézsége fokozódik, a felülről lefelé irányuló, „top-down” mechanizmusok nem tudnak érvényesülni. Bár az emocionális ingerek kognitív működésekre gyakorolt hatásával foglalkozó közlemények száma a felnőttkori ADHD irodalomban igen csekély, az emóciók szabályozási nehézségén túl az emóciófelismerés

és az érzelmi tartalomra való megváltozott érzékenység szintén az érdeklődés fókuszába került az elmúlt években (18,58-61).

### 1.3. A folyamatos teljesítmény teszt (Continuous Performance Test, CPT) viselkedéses mutatói

#### 1.3.1. A hibázás típusa

A vizsgálatok során alkalmazott folyamatos teljesítmény teszt paradigmák -a közöttük levő eltérések ellenére-, a hibázás tekintetében három csoportba sorolhatók: 1.) go/no-go feladathelyzet, amikor bizonyos ingerek prezentálása esetén a motoros válasz felfüggesztése a cél, 2.) választásos reakcióidő feladat (Choice Reaction Time task, CRT feladat), amikor bizonyos ingerekre az egyik, más ingerekre a másik válaszgombot kell megnyomni, illetve 3.) olyan választásos reakcióidő feladat, melyhez „stop” inger társul, amely felülírja a motoros válaszadás szükségességét. Ebből következően a helytelen válasz adását jelentő hibázás (commission error) is kétféle lehet, a motoros gátlás deficitjéből fakadó gátlási hibázás (inhibition error) illetve az exekutív interferencia kontroll deficitjéből fakadó tévesztéses hiba (amennyiben a válaszadó a rossz gombot nyomja meg). Szükséges megemlíteni, hogy egy további lehetőség a kihagyásos hiba (omission error), amikor gombnyomás nem történik, holott az instrukció alapján az lenne a helyes reakció.

#### 1.3.2. A reakcióidőt jellemző mutatók

A reakcióidő vonatkozásában a feladatspecifikus mutatókon túl (pl. stop reaction time) az átlagos reakcióidő (mean reaction time), az intra-individuális reakcióidő variabilitás (reaction time variability) és a hibázást követő reakcióidő lassulás (post-error slowing, PES) a leggyakrabban használt viselkedéses mutatók.

A reakcióidő variabilitás vizsgálata az ADHD irodalom fókuszába került az utóbbi években. A munkamemóriát, figyelmi funkciókat, gátlási funkciókat és a választási diszkriminációt vizsgáló számítógépes feladatokban egyaránt jól vizsgálható. Egyes szerzők elsősorban a fenntartott figyelmi funkció viselkedéses mutatójának

tartják (62-64). Tekintettel a reakcióidő változékonyság átlagos reakcióidővel való magas korrelációjára ( $r=0.90$ ) (65) az irodalomban a variációs koefficiens (Coefficient of Variation, CV) használatát javasolják, mely a reakcióidő variabilitás (standard deviáció, SD) és az átlagos reakcióidő hányadosa.

#### 1.3.2.1. A hibázást követő reakcióidő lassulás (post-error slowing, PES)

A hibázást követő reakcióidő lassulás leírása Rabbit (66) nevéhez fűződik, aki megfigyelte, hogy hibázást követően egészséges személyekben a következő ingerre adott válasz hosszabb reakcióidővel jelentkezik. A rendelkezésre álló közleményekben többnyire járulékos adatként szerepel, számítási módja is változatos, a leggyakoribb a hibázást követő reakcióidő és a helyes válaszadást követő reakcióidő különbségeként való meghatározása (67,68). A megfigyelések szerint abban az esetben mérhető lassulás, ha a hibázás tudatosul (69), és nagyobb, amennyiben a hibázás nem javítható, nincs korrekciós lehetőség (70). Háttérének magyarázata alapvetően három elmélet köré csoportosítható.

A legismertebb a PES kognitív kontroll elméletbe ágyazása, mely szerint hibázást követően a következő ingerre adott lassabb válaszadás lehetőséget teremt egy adaptívabb válaszstratégia kialakítására (71). Ennek egyik módja a figyelmi fókusz visszairányítása a feladatra (72), másik lehetősége a motoros válaszadás küszöbének emelése. Utóbbi feltételezést megerősíti a PES hossza és az fMRI-vel mért motoros aktiváció negatív korrelációja (73). További összefüggés, hogy a teljesítménymonitorozással összefüggésbe hozott, top-down hatásokhoz köthető posterior mediális frontális kéreg aktivitásának növekedése a megfigyelések szerint a motoros kéreg aktivitásának csökkenésével jár (46). A PES hosszúsága és a posterior mediális frontális kéreg aktivitás fokozódása közötti lehetséges összefüggést illetően az eddigi eredmények nem egyértelműek: a vizsgálatok többségében pozitív korreláció igazolódott (74-76), ugyanakkor volt vizsgálat, melyben nem találtak összefüggést (77). Egy további feltételezés, hogy a PES és a posterior mediális frontális kéreg közötti kapcsolat indirekt és a dorsolaterális prefrontális kéreg aktivitáson keresztül valósul meg (76). A PES adaptációs megközelítésébe ágyazódnak be azon törekvések is, melyek a hibázáshoz kötött kiváltott válasz potenciálok (így a korai hibafeldolgozáshoz kötött hibázáshoz kötött negativitás -ERN, és a késői hibafeldolgozás mutatójának

tartott error pozitivitás - $P_e$ ) és a PES összefüggését vizsgálják. Az eddigi eredmények korlátozottak és ellentmondásosak, a PES ERN amplitúdóval (78-80)-, és  $P_e$  amplitúdóval (81,82) való korrelációjáról néhány vizsgálatban beszámoltak, más vizsgálatokban nem találtak összefüggést (83,84). Ugyanakkor meg kell említeni, hogy a feladatvégzés pontossága (accuracy) és PES közötti asszociáció mindmáig nem egyértelmű (70,73,81,85).

Egy alternatív magyarázat a PES orientációs jelenségként való értelmezése. Notebaert és munkatársainak (86) megfigyelése szerint ugyanis a PES nem specifikus a hibázásra, olyan esetben jelentkezik, ha nem várt, motivációs szempontból kiemelkedő esemény következik be. Hipotézisét olyan folyamatos teljesítmény teszt paradigmában vizsgálta, melyben a vizsgálati személyek túlnyomó többségben hibás választ adtak, így a helyes válaszadás volt a ritka esemény. Ebben az esetben helyes válaszadást követően jelentkezett reakcióidő lassulás (post-correct slowing). Az újdonságélményhez köthető értelmezést erősíti meg továbbá a PES hosszúsága és a figyelmi reorientáció kiváltott válasz mutatójának tartott P300a komponens amplitúdójával igazolt pozitív korreláció (87). A megnövekedett alfa teljesítmény gyakran megfigyelt jelenség, egy fajta relaxációs jelnek tartják. Újdonságélményt hordozó válaszoknál -így hibázás esetében is- ennek csökkenését észlelték (88), mely arra utal, hogy váratlan eseményt követően a relaxáció nehezített, az alfa aktivitás csökkenése megnövekedett éberséget és orientációs választ tükröz.

Az fMRI vizsgálatok eredményei alapján a PES-t a motoros gátláshoz kötik. Ez a hipotézis részben illeszkedik a fenti, kognitív kontroll elméletbe is. A kutatási eredmények arra utalnak, hogy a PES elsősorban a jobb féltekei preszupplementer motoros área-, a laterális inferior frontális kéreg-, és a nucleus subthalamicus hálózatszerű működéséhez köthető. Strukturális fMRI vizsgálatban ezen -ismerten a motoros gátláshoz, lassuláshoz (89) illetve motoros aktivitás" újratervezéséhez" (90) kötődő- lókusok és a PES korrelációját írták le (73). A substantia nigra és a jobb oldali supplementer motoros kéreg aktivitása között pozitív irányú (74), míg a primer motoros kéreg aktivitása és a PES hosszúsága között negatív korrelációt írtak le (91). A preszupplementer motoros área (pre-SMA) alatti fehérállományi pályák frakcionált anizotrópia értékei, melyek a régiót a laterális inferior frontális kéreghez illetve nucleus subthalamicushoz kapcsolják, pozitívan korreláltak a PES értékével (73). A vizsgálat

során megfigyelték továbbá, hogy a lassulás hossza összefüggött az ACC azon régiójának frakcionált anizotrópiájával, mely azt a dorsolaterális prefrontális kéreggel köti össze. Ez alapján a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a PES valószínűleg több hálózat működésével hozható összefüggésbe, nevezetesen egy, a dorsolaterális prefrontális kéreghez kötődő kognitív kontroll folyamattal, részben pedig a motoros inhibícióért felelős hálózati működéssel.

### 1.3.3. A hibázáshoz köthető CPT viselkedéses mutatók eltérései ADHD-ban

A hagyományos neuropszichológiai vizsgálómódszerekhez képest a folyamatos teljesítmény teszt lehetőséget ad a munkamód és teljesítmény hosszabb távú követésére, mely az ADHD hátterében felmerült kognitív-energetikai komponensek fluktuációja miatt igen nagy jelentőséggel bír. Bár a CPT viselkedéses mutatók eltérései önmagukban szintén nem specifikusak a betegségre, az eltérések viselkedési mintázatszerű szemlélete a klinikai diagnosztikában is jelentős segítséget nyújthat.

A viselkedéses mutatók hatáserősségét felnőttkori ADHD-ban kutatócsoportunk elemezte, a meta-analízis 2007-ben került közlésre (92). A leggyengébb, alacsony hatáserősségű mutatónak az átlagos reakcióidő bizonyult ( $d=-0.05$ ), a kihagyásos hibázás (omission error) és a tévesztéses illetve gátlási hibázás (commission error) vonatkozásában közepes hatáserősség volt megfigyelhető ( $d= -0.49$  illetve  $d=-0.61$ ).

Kofler és mtsai. (93) 319 közlemény bevonásával készítették el meta-analízisüket, mely során a reakcióidő variabilitás gyermekek esetében erős (Hedges'  $g=0.76$ )-, felnőttkori ADHD-s személyek vonatkozásában pedig közepes hatáserősséget (Hedge's  $g=0.46$ ) mutatott. A meta-analízis eredménye szerint az átlagos reakcióidő vonatkozásában az ADHD csoport nem különbözött a kontrolltól. Néhány vizsgálat az ADHD tünetek és a reakcióidő variabilitás összefüggésének vizsgálatát tűzte ki célul. A vizsgálatok többségében a reakcióidő variabilitás figyelmi tünetekkel való pozitív korrelációját találták (94-99), de néhány vizsgálat a hiperaktív és impulzív tünetekkel is talált összefüggést (100). Megfigyelések szerint a stimulusok prezentálásának tempója (event rate) szintén befolyással bír: amennyiben az interstimulus intervallum (ISI) hosszabb, a reakcióidő változékonyságban való különbség kifejezettebbé válik az

ADHD-s személyekben a kontroll csoporthoz képest. Amennyiben az ISI változékonny vagy rövidebb, kisebb eséllyel detektálható különbség a csoportok között (62).

A PES ADHD-ra vonatkozó irodalmi adatait 2014-ben megjelent, saját meta-analízisünkben vizsgáltuk (67), az eredményeket disszertációnk első vizsgálatában részletesen tárgyaljuk.

#### 1.4. Hibázáshoz kötött kiváltott válaszok

Elektroencefalográfiai (EEG) vizsgálat során az agykérgi piramisisejtek depolarizációja következtében létrejött feszültségváltozást detektáljuk közvetlenül a skalp felszínén. A módszer időbeli felbontása millisekundumos nagyságrendű, mely a modern képalkotó eljárások időbeli felbontását három nagyságrenddel meghaladja.

A kiváltott válaszok (event-related potentials, ERP; evoked potentials, EP) vagy más néven eseményfüggő potenciálok EEG módszerrel nyert karakterisztikus hullámok, melyek specifikus szenzoros, motoros és kognitív folyamatokkal állnak kapcsolatban (101). Megtervezett vizsgálati helyzetben, sok esetben neuropszichológiai teszt teljesítése közben EEG technikát alkalmazva rögzíthetők. A háttér EEG-hez viszonyítva amplitúdójuk nagyon kicsi (~2-20  $\mu\text{V}$ ), ezért a háttértevékenységből való kiemelésükhöz javítani kell a jel-zaj arányt, mely az esetek többségében átlagolási technikával történik (102). Az átlagolási művelet elméleti alapja az a feltételezés, mely szerint egy adott esemény ismételt előfordulásakor hasonló bioelektromos változásokat okoz, tehát az inger megjelenését követően nagyjából konstans pozitív illetve negatív hullám jelenik meg. A "zaj" megjelenése ezzel ellentétben az inger adásától független. Így a rögzített EEG szakaszok átlagolásával a zaj „kiátlagolódik”, értéke a nullához közelít (103). Természetesen ez a zajoknak csak egy részére igaz, mivel léteznek az inger adásától függő változók is, melyek hatással lehetnek a keletkező bioelektromos jelekre. Ezek minimálisra csökkentését célozzák a különböző szűrési technikák.

Az így nyert kiváltott válaszok egy-egy eseményhez kapcsolódó specifikus szenzoros, kognitív vagy motoros funkciót tükröznek, lehetőséget nyitva az információfeldolgozási folyamat sokkal pontosabb időbeli nyomon követésére, a neuropszichológiai módszerekkel azonosítható funkciózavarok részletesebb

megismerésére. Amplitúdójuk a neurális aktivitás mértékének a mutatója, a látenciájuk pedig annak időbeli viszonyával áll összefüggésben (104).

Az eseményfüggő potenciálok egy speciális csoportját képezik a hiba-feldolgozáshoz köthető kiváltott válaszok, melyek az 1990-es évektől állnak a kutatói érdeklődés homlokterében. Az alábbiakban röviden ismertetjük azon kiváltott válasz komponenseket, melyek a hibázásnak - mint az információ feldolgozás egyik kísérőjelenségének a különböző részműködéseivel állnak kapcsolatban.

#### 1.4.1. A hiba-negativitás (error-related negativity, ERN)

##### 1.4.1.1. Az ERN komponens általános leírása

Az error-related negativity (ERN) (105), más néven error negativity (Ne) (106), magyar nomenklatura szerint hiba-negativitás a téves válaszadást követően tipikusan 20-70 ms-os időtartományon belül megjelenő kiváltott válasz komponens, mely a tévesztés tudatosulásától függetlenül megjelenik. Maximális amplitúdó frontocentrális lokalizációban detektálható. Elsőként választásos reakcióidő feladatban figyelték meg tévesztéses hibát követően (29,106,107), azóta azonban sikerült igazolni, hogy gátlási hibázás, továbbá kihagyásos hiba esetében is megfigyelhető (108).

A jelenség funkcionális hátterét többféleképpen magyarázzák, de az elméletek egybehangzóak a tekintetben, hogy a hibamonitorozás elektrofiziológiai mutatója. Négy fő magyarázó elmélet létezik: 1.) az error-detekciós hipotézis („Error Detection/Comparator Theory”) szerint az ERN-t az elvárt és bekövetkezett válasz közötti konfliktus jelzőjének tartják, mely az úgynevezett „belső monitorozási funkció” EEG jele, a szándékozott és a ténylegesen bekövetkezett motoros cselekvés közötti eltérés mutatója (105,106,109); 2.) a konfliktus monitorozás elmélete (Conflict-Monitoring Theory) azt hangsúlyozza, hogy az ERN a több stimulus-válasz-következmény mintázat közötti konfliktus mutatója (46,110,111); 3.) a megerősítési tanuláson alapuló elmélet a hibajel forrásának a bazális ganglionokat tartja. Az elmélet szerint, ha a bekövetkezett esemény rosszabb a vártnál, a bazális ganglionokból a hibajel a mesencephalikus dopaminfüggő struktúrákon át az ACC-be jut, melynek motoros kéreggel való kapcsolata teszi lehetővé a továbbiakban a teljesítmény

adaptációját (112,113); 4.) néhány kutató feltételezése szerint az ERN leginkább a hibázás affektív megélésének elektrofiziológiai korrelátuma (114,115).

#### 1.4.1.2. Az ERN forrásának feltárására irányuló képalkotó és elektrofiziológiai vizsgálatok

Az ERN neurobiológiai generátorainak feltárása jelenleg is intenzíven kutatott terület. Tekintettel az EEG módszer viszonylag alacsony téri feloldására, az fMRI vizsgálatok és a forráslokalizációs EEG technikák jelentősen hozzájárulnak az elektrofiziológiai jelenség forrásának feltárásához, továbbá ezáltal a jelenség értelmezésének pontosításához.

A legtöbb vizsgálat az ACC-t találta az ERN biológiai forrásának, egyezően Gehring (105) hipotézisével, aki az ERN biológiai generátorának az ACC-t és a vele szomszédos szupplementer motoros kérget valószínűsítette.

Az fMRI vizsgálatok vér-oxigén-szint függő (Blood-oxygen-level dependent, BOLD) módszerrel többségükben szintén konzisztens eredményre jutottak, hibázás során BOLD jel növekedés volt megfigyelhető az ACC területén (116-121). Az fMRI módszert alkalmazó vizsgálatok meta-analitikus összegzését Ridderinkhoff és mtsai. (119) készítették el, hibázás során a mediális frontális kéreg (MFC), a dorsalis ACC, továbbá az azzal szomszédos rostralis ACC és pre-SMA aktivitás növekedését írták le. Ezen a ponton szükséges megjegyezni, hogy máig vitatott kérdés, hogy az fMRI módszerrel mérhető BOLD aktivitásváltozás és az EEG-vel detektált ERN vajon ugyanazt a neurális aktivitást tükrözi-e. Ennek megválaszolására egyelőre korlátozottan áll rendelkezésre vizsgálati eredmény, viszont mindenképpen említésre méltó Debener és munkatársainak (78) közleménye. A vizsgálat során szimultán EEG és fMRI történt. Egyedi válasz (single-trial) elemzés során azt találták, hogy az fMRI-vel mérhető BOLD aktivitásváltozás inkább az ERN-t követő pozitív irányú feszültség kitéréshez, a korai hibázási pozitivitáshoz volt köthető, mint magához az ERN-hez.

Az EEG módszer térbeli felbontását, illetve topográfiai információértékét tekintve jelentős előrelépés történt az elmúlt tíz-tizenöt évben. Az elektródák számának növelésével nyert bioelekromos jeleket és a szinkron alkalmazott MRI regisztrációját egyeztetve a skap felszínén mérhető feszültségváltozások forrásaként szereplő anatómiai struktúrák meghatározása lehetségessé vált a különböző algoritmust



alkalmazó forrásanalízis (source-analysis) módszerek segítségével. A kiváltott válasz komponensek vonatkozásában a forrásanalízis vizsgálatok megerősítették az ERN ACC lókuszt hipotézisét (110,122,123), többségükben az ACC dorsalis részére lokalizálták az ERN-t, továbbá néhány vizsgálatban ezen kívül az SMA és az ACC rostralis része is felmerült, mint lehetséges generáló anatómiai struktúra (108,124). Megjegyzendő ugyanakkor, hogy az eredmények topográfiai információértékét korlátozza a módszer azon sajátossága, hogy a skalp felszínén mérhető potenciálokkal számolva a mélyebb struktúrákra vonatkozóan kevésbé pontos. Herrmann és munkatársai (125) LORETA módszert használva a pre-SMA területre lokalizálták az ERN forrását, míg a dorsalis ACC területekre a Pe forrását. Miltner (126) illetve Stemmer (127) közleményükben magnetoencefalográfiai módszert alkalmazva szintén ACC forrást határoztak meg.

Az ACC léziós betegek vizsgálata szintén hozzájárul a lokalizációs törekvésekhez, bár nehézsége, hogy lézió esetében a károsodás pontos lokalizációjának leírása sokszor nehézségekbe ütközik. Swick és Turken (128) egy körülírt, fokális bal féltekei- az ACC rostralis és middorsalis részét érintő lézióval élő beteg elektrofiziológiai vizsgálata során azt találta, hogy a helyes- és hibás válasz adását követően nem volt különbség az ERN amplitúdójában, igaz, mindkét kondícióban magas amplitúdó volt detektálható. A szerzők azt valószínűsítették ez alapján, hogy az ERN-t generáló biológiai struktúra valószínűleg ép, azonban a helyes és hibás válasz elkülönítéséhez szükséges input sérült. Stemmer és munkatársai (129) öt ACC léziós beteget vizsgáltak. Közülük három személynél nem volt detektálható az ERN, míg a további két személynél igen. A szerzők a bevont vizsgálati személyek ACC sérülésének pontos lokalizációját nem írták le, ugyanakkor az eredmények értelmezésekor azt a következtetést vonták le, hogy a rostralis ACC érintettségében nem detektálható ERN, míg a ventrális (szubgenuális) ACC érintettségénél igen.

A legtöbb vizsgálati eredmény bár megerősíti a dorsalis ACC generátor hipotézist, néhány közlemény ezen túl néhány egyéb potenciális forrás lehetőségét veti fel, így például a rostralis ACC vagy pre-supplementer motoros área (pre-SMA) szintén felmerül, mint az ERN potenciális generátora. Az orbitofrontális kéreg (orbitofrontal cortex, OFC) szintén felmerül az irodalomban, mint potenciális ERN generátor, ugyanakkor az ezzel kapcsolatos eredmények meglehetősen ellentmondásosak. Turken és Swick (130) vizsgálatukban OFC lézió esetében csökkent ERN amplitúdót

detektáltak, míg Ullsberger és munkatársai (131) frontopoláris lokalizációjú, az OFC-t is érintő károsodás esetében az ERN tekintetében nem találtak eltérést. A dorsolaterális prefrontális kéreg (prefrontal cortex, PFC) jelentősége kevésbé vitatott, feltételezések szerint szerepe az ismert inger-válasz variációk közvetítése az ACC felé, mely szükséges a bekövetkezett válasz értékeléséhez, ezáltal az ERN generálásához, bárhol is van annak pontos generátora. Ezt erősíti meg Gehring és Knight (132) vizsgálati eredménye, mely szerint fokális laterális PFC lézió során helyes és téves válasz esetében azonos amplitúdójú ERN és CRN-t (correct-related negativity) detektáltak. Más vizsgálatokban szintén csökkent ERN amplitúdót azonosítottak laterális PFC sérülése esetén (131,133). Cohen (134) és munkatársai írták le, hogy az ERN amplitúdója a fehérállományi kapcsolatok sűrűségével arányos theta aktivitással pozitívan korrelál.

#### 1.4.1.3. Az ERN komponens fizikai jellemzői

Amplitúdójának nagysága nem függ az alkalmazott inger fizikai tulajdonságaitól (112), sokkal inkább egyénre jellemző, illetve abban az esetben nagyobb, ha a feladat során a vizsgálati alany az alkalmazott pszichológiai teszt során jobban törekszik a pontosságra, mint a gyorsaságra (81,135). Az ERN amplitúdójának nagysága az életkor előrehaladtával növekszik (136,137). Kettős feladat alkalmazása esetében (dual task) az ERN amplitúdója kisebb, ha az elsődleges feladatra a vizsgálati személy kisebb figyelmi kapacitást tud fordítani (138-140). Az externalizáló zavarok esetén kisebb, míg internalizáló kórképek esetén nagyobb ERN amplitúdót regisztráltak számos vizsgálatban (141,142). Stieben és munkatársainak (143) megfigyelése, hogy az externalizáló zavarral diagnosztizált, alacsonyabb ERN amplitúdóval jellemzett vizsgálati csoportban a komorbid internalizációs zavarral élő személyeknél az ERN amplitúdócsökkenése kisebb volt.

## 1.4.2. A hiba-pozitivitás (error positivity, Pe)

### 1.4.2.1. A Pe komponens általános leírása

Az error positivity (Pe) (144) ERN-nél később megjelenő és morfológiáját tekintve hosszabb időtartamú komponens, mely a centroparietális elvezetésekben jelenik meg a legnagyobb amplitúdával. Funkcionális hátterét illetően három fő hipotézis létezik (145). Az affektív-feldolgozás elmélet (Affective-processing Hypothesis) szerint a Pe a hibázás szubjektív/emocionális feldolgozásának neurobiológiai korrelátuma (146). Az elmélet egyik alapköve, hogy a Pe neurobiológiai forrásának tudott rostralis ACC az affektív feldolgozásban érintett régió. A viselkedési adaptáció elmélete (Behavior Adaptation Hypothesis) a Pe és a viselkedéses mutatók kapcsolatát hangsúlyozza azzal a feltételezéssel, hogy a hiba tudatosulását követően annak hatása lehet a hibázást követő adaptív munkamód kialakításában (81,82). Jónéhány vizsgálat irányult a Pe amplitúdó és a hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) közötti korreláció feltárására, ezt megerősítő és ezzel ellentétes eredmények egyaránt találhatóak az irodalomban (81-84). A jelenleg leginkább megalapozottnak bizonyuló hipotézis a hiba-tudatosulási elmélet (Error-Awareness Hypothesis), mely azon alapul, hogy megfigyelések szerint a Pe szinte minden esetben csak akkor jelenik meg, ha a tévesztés tudatosult a vizsgálati személyben.

A Pe-t egyes szerzők korai (100-250 ms között megjelenő, frontocentrális lokalizációjú, hiba tudatosulásától nem függő) és késői (250-400 ms között megjelenő) szubkomponensre bontják (147-149). Felmerült az irodalomban, hogy a Pe tulajdonképpen a P300b komponenssel azonos hullám, melyet a figyelmi reorientációval hoznak összefüggésbe (150). Neurobiológiai forrását illetően az ERN-nél lényegesen kevesebb információ áll rendelkezésre. A legtöbb vizsgálatban a korai szubkomponens fő forrásaként az ERN-hez hasonlóan az ACC dorsalis részét, a késői szubkomponens generátoraként pedig az ACC rostralis részét találták (125,149,151,152). Hester és mtsai (153) fMRI-vel vizsgálták az agyi aktivitásváltozást tudatosult és nem tudatosult hibázás esetében. A két kondíciót összehasonlítva a bilaterális prefrontális kéregben és az inferior parietális kéregben írtak le szignifikáns aktivitás különbséget.

#### 1.4.2.2. A Pe komponens fizikai tulajdonságai

Amennyiben a hibázás nem tudatosul a vizsgálati személyben, a Pe amplitúdója lényegesen kisebb vagy nem detektálható Pe hullámjelenség, továbbá a tudatosulás mértékével arányos az amplitúdó nagysága (82,154). Abban az esetben, ha a vizsgálati személynek feladat közben az inger-válasz párokat követően minősítenie kellett, hogy helyes vagy helytelen volt a válaszadása, tehát a feladatvégzés pontossága nagyobb hangsúlyt kapott, magasabb Pe amplitúdót detektáltak (155). A Pe amplitúdó a megfigyelések szerint a kor előrehaladtával nem változik (137).

#### 1.4.3. A hibázáshoz kötött kiváltott válaszok dimenzionális megközelítése

A hibázáshoz kötött kiváltott válaszok alternatív megközelítése a dimenzionális értelmezés, mely diagnosztikus betegcsoportok helyett bizonyos állapot- és személyiségjellemzőkhöz köti a kiváltott válaszok amplitúdójának nagyságát és annak változásait. Több vizsgált jellemző az ADHD-s betegcsoport vonatkozásában is jelentőséggel bír.

Az eddigi megfigyelések szerint a negatív affektusokat mérő skálán magasabb pontszámot elérő betegek esetében az ERN amplitúdója szignifikánsan magasabb a teszten alacsony pontszámot elérő vizsgálati személyekkel összehasonlítva (156,157). A büntetésre való érzékenység magasabb ERN amplitúdóval, a fokozott jutalomérzékenység pedig magasabb Pe amplitúdóval társult a megfigyelések szerint (158).

Ruchsow és mtsai. (148) harminckét egészséges személyt vizsgáltak go/no-go feladathelyzetben, Potts és kutatócsoportja (159) pedig harminchét, választásos reakcióidő feladatot teljesítő egyetemi hallgató kiváltott válaszait vizsgálták. Mindkét vizsgálatban két csoportra osztották a résztvevőket, egy magas és egy alacsony impulzivitású csoportot kialakítva reakcióidő, illetve BIS (Barrett Impulsiveness Scale) pontszám alapján. A magas impulzivitással jellemzett csoport ERN amplitúdója mindkét vizsgálatban szignifikánsan kisebb volt az alacsony impulzivitású csoporthoz viszonyítva. A Pe komponens csak Ruchsow és mtsai. vizsgálták, akik a korai Pe hullám amplitúdójának csökkenését írták le a magasabb impulzivitású csoportban.

Herrmann és mtsai. (160) egészséges hallgatókat vontak be kutatásukba és az ADHD tünetek korrelációját vizsgálták a hibázást kísérő kiváltott válaszok amplitúdójával, továbbá a hibázást követő reakcióidő lassulással. A résztvevők az ASRS 18 kérdésből álló ADHD szűrő kérdőívet töltötték ki, majd választásos reakcióidő feladatot végeztek, mely során rögzítették a feladatvégzést kísérő elektromos aktivitásváltozást. Az ASRS összpontszám és az ERN amplitúdó között nem találtak összefüggést, a Pe amplitúdója a teszt figyelemzavarra vonatkozó skálájával negatívan korrelált. A PES nem mutatott összefüggést az ASRS magtüneteket jellemző skáláival.

#### 1.4.4. Hibázáshoz köthető kiváltott válasz eltérések ADHD-ban

Bár dolgozatom tárgya a felnőttkorra fennmaradó ADHD-s betegek elektrofiziológiai eltéréseinek vizsgálata, a kórkép neurodevelopmentális jellege okán a longitudinális megközelítés, így a vizsgált kiváltott válasz komponensek gyermekkori ADHD-ban közölt eltéréseinek ismerete nélkülözhetetlen.

##### 1.4.4.1. A hibázáshoz köthető kiváltott válasz eltérések gyermekkori ADHD-ban

A gyermekkorra vonatkozó irodalomkutatás során tizenkilenc közleményben volt fellelhető az ERN-re vagy Pe-re vonatkozó adat.

A gyermekkori irodalmat áttekintő közlemény 2010-ben született és Shiels és mtsai. (161) nevéhez kötődik. Az addig született kilenc vizsgálat áttekintése alapján a szerzők szerint gyermekkori ADHD-ban az ERN amplitúdóját illetően ellentmondásos eredmények születtek. A Pe vonatkozásában az irodalom viszont konzisztensebb, ADHD-ban csökkent amplitúdót jelzett. Az említett közlemény módszertani szempontból is jelentőséggel bír: a jövőbeli kutatások számára az amplitúdó átlag (mean amplitude) egységes használatát javasolta az amplitúdó csúcs (peak amplitude) helyett, a feladatnehézség egyedi szintű illesztésének szükségességét vetette fel, valamint szűkebb életkori tartományok kijelölését javasolta az ERN amplitúdójának életkorral való fiziológiás változása miatt. Bár a közlemény a vonatkozó irodalom szempontjából igen jelentős, fontos megjegyezni, hogy az ezt követően megjelent közlemények többségében az ERN amplitúdójának szignifikáns csökkenését, illetve annak csökkenő

tendenciáját írták le gyermekkori ADHD-s betegcsoportra vonatkozóan. A Pe a vizsgálatok jelentős többségében a korábbi adatokkal egyezően szignifikánsan csökkent ADHD-ban.

#### 1.4.4.2. A hibázáshoz köthető kiváltott válasz eltérések felnőttkori ADHD-ban

Felnőttkori ADHD-s betegcsoportra vonatkozóan lényegesen kevesebb vonatkozó irodalmi adat áll rendelkezésre. Wiersema és mtsai. (162) huszonhárom ADHD-s beteget vizsgáltak go/no-go feladat teljesítése közben. Az ERN amplitúdóját illetően szignifikáns csoportkülönbség nem mutatkozott, míg a Pe a felnőtt betegekben szignifikánsan kisebb amplitúdóval jelent meg az illesztett kontrollhoz képest. Chang és mtsai. (163) választásos reakcióidő feladatot alkalmazva szignifikánsan alacsonyabb ERN amplitúdót írtak le az ADHD csoportban. A Pe amplitúdó különbsége a szignifikancia szintjét nem érte el, bár numerikusan kisebb volt ADHD-ban. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálatba bevont betegek diagnosztikája a felnőttkori kritériumok tekintetében meglehetősen hiányos, annak teljes mértékben nem minden esetben felel meg. McLoughlin és kutatócsoportja (164) 21 ADHD-s felnőttet, 20 kontrollszemélyt és 20 kombinált típusú ADHD-s beteg édesapját vonták be választásos reakcióidő feladatot alkalmazó vizsgálatukba. Meglepő módon az ADHD-s csoportban és az ADHD-s gyermekek édesapjánál (akik között csupán egy személy teljesítette a felnőttkori ADHD diagnosztikai kritériumait) a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan kisebb ERN amplitúdó volt megfigyelhető. A Pe-t illetően nem volt különbség a csoportok között. O'Connell és mtsai. (36) vizuális go/no go tesztet alkalmazva sem az ERN, sem a Pe amplitúdójában nem találtak szignifikáns különbséget a kontrollokhoz képest, igaz, a Pe látenciának csökkenő tendenciája jellemezte a betegcsoportot. Herrmann és munkacsoportja (165) 34 felnőttkori ADHD-s és 34 korban, nemben illesztett kontrollszemélyt vizsgált választásos reakcióidő feladatban. Mindkét vizsgálati csoportot kettébontotta egy fiatalabb (ADHD alcsoport átlagéletkora: 25.2 év) és egy idősebb alcsoportra (ADHD alcsoport átlagéletkora: 40.9 év). Az ERN amplitúdója csupán a fiatalabb ADHD csoportban volt szignifikánsan

kisebb a kontrollhoz képest, azonban a Pe amplitúdója a fiatalabb és idősebb ADHD-s csoportban is szignifikáns redukción jelzett az illesztett kontrollokhoz képest.

A rendelkezésre álló felnőttkori ADHD vizsgálatok meta-analitikus összegzését Geburek és mtsai. (166) készítették el, az eredmények 2012-ben kerültek közlésre. A vizsgálatok alacsony száma miatt két adolescens ADHD-s betegcsoportra vonatkozó közleményt is bevontak az analízisbe. A meta-analízis elemszáma 166 ADHD-s személy volt, nemből, korban (átlagéletkor 26+/-5 év) illesztett kontroll csoporttal. A meta-analízis során csökkent ERN amplitúdót igazoltak az ADHD csoportban a kontrollokhoz képest, a feladattípus (választásos reakcióidő feladatot vagy go/no-go feladat) szignifikánsan nem befolyásolta az eredményeket. A Pe bár csökkenő trendet jelzett a betegcsoportban, összességében nem érte el a szignifikancia szintet. Említésre méltó, hogy a feladat típusa a Pe esetében jelentős hatáserősséget befolyásoló tényezőnek bizonyult (választásos reakcióidő feladat hatáserőssége: 0.21, go/no-go feladat hatáserőssége: 0.68). A szerzők a Shiels gyermekkori vizsgálatokat áttekintő közleményével való inkongruens eredményeket azzal a hipotézissel oldották fel, hogy a felnőtt ADHD-s betegek munkamódja a gyermekekhez képest tudatosabb, több energiát és figyelmet csoportosítanak a feladatra, ezáltal a Pe amplitúdó tekintetében a kontrollokhoz jobban közelítenek.

A gyermek- és felnőttkori vizsgálatok rövid jellemzését a könnyebb áttekinthetőséget célozva a 2. Táblázat foglalja össze.

2. táblázat (ld. 32. oldal). A hibázást kísérő kiváltott válasz komponensekre (ERN, Pe) vonatkozó irodalmi eredmények ADHD-ban, kontroll csoporttal való összehasonlítással.

*Jelölések:* ↓: szignifikánsan alacsonyabb amplitúdó az ADHD-s csoportban; ↑: szignifikánsan magasabb amplitúdó az ADHD-s csoportban; 0: nincs szignifikáns különbség az ADHD és kontroll csoport között; CRT: választásos reakcióidő feladat.

Szerző	Publikáció éve	Esetszám (adhd:kontroll)	Életkor tartomány (ADHD csoport)	Teszt	ERN	Pe
<i>Gyermekkor vizsgálatok:</i>						
Liotti és mtsai.(167)	2005	10:10	9-11	CRT+vizuális stop jel	↓	
Wiersema és mtsai.(168)	2005	21:15	7-13	go/no-go	0	↓
Burgio-Murphy és mtsai.(169)	2007	259:60	13-17	CRT	↑	0
Van Meel és mtsai.(170)	2007	16:16	8-12	CRT	↓	
Jonkman és mtsai.(171)	2007	10:10	8-12	CRT	0	↓
Albrecht és mtsai.(172)	2008	68:22	8-15	CRT	↓	0
Groen és mtsai.(173)	2008	18:18	10-12	CRT	↓	↓
Zhang és mtsai.(174)	2009	12:14	7-11	go/no-go	0	↓
Groom és mtsai.(175)	2010	23:19	14-17	go/no-go	0	0
Van De Voorde és mtsai.(176)	2010	29:31	9-11	go/no-go		↓
Shen és mtsai.(177)	2011	14:14	6-10	CRT+vizuális stop jel	0	↓
Senderecka és mtsai.(178)	2012	20:20	7-12	CRT+auditív stop jel	↓	↓
Sokhadze és mtsai.(179)	2012	16:16	9-17	go/no-go	0	0
Rosch & Hawk(180)	2013	30:25	10-12	CRT	↓	↓
Groom és mtsai.(181)	2013	28:28	9-15	go/no-go	↓	↓
Samyn és mtsai.(182)	2014	24:21	11-14	CRT	↓	
Huerta-Albarran és mtsai.(183)	2015	12:12	7-12	CRT	0	
Shephard és mtsai.(184)	2016	11:20	9-17	go/no-go	↓	↓
Eichele és mtsai.(185)	2016	39:35	8-12	CRT	0	0
<i>Felnőttkori vizsgálatok:</i>						
Chang és mtsai.(163)	2009	36:32	18-30	CRT	↓	0
Wiersema és mtsai.(162)	2009	23:19	17-52	go/no-go	0	↓
McLoughlin és mtsai.(164)	2009	21:20	18-56	CRT	↓	0
O'Connell és mtsai.(36)	2009	14:12	18-28	go/no-go	0	0
Herrmann és mtsai.(165)	2010	34:34	21-48	CRT	↓	↓



## 2. CÉLKITŰZÉS

Kutatási munkánkban a hibázás, a hibafeldolgozás és az azt követő adaptációs változások több szintű megközelítésére törekedtünk. Első és második vizsgálatunk az irodalomban járulékosan említésre kerülő viselkedéses mutató, a hibázást követő reakcióidő lassulás vizsgálatát tűzte ki célul. Második kutatásunk egy nagyobb, elektrofiziológiai kutatás viselkedéses adatait mutatja be, mely során vizuális ingerként az IAPS (186) nemzetközi képcsomagból választott érzelmi tartalmú képeket mutattunk be a vizsgálati személyeknek. E kutatás során a hibázást követő kiváltott válaszok összevont, globális elemzését végeztük, az egyes érzelmi kategóriák szerint lebontott hibázási szám a külön érzelmi (valencia) kategóriák szerinti elemzést nem tette lehetővé. Az emocionális valencia és a hibázást követő kiváltott válaszok közötti összefüggés vizsgálatát harmadik vizsgálatunkban végeztük. Ebben a kutatásban a hibázáshoz kötött eseményfüggő potenciálokat elemeztük, semleges érzelmi tartalmú ingerek mellett kiemelten foglalkozva az érzelmi tartalmú ingerek hibafeldolgozásra gyakorolt hatásával, ADHD-ban azonosítható eltéréseivel.

### 2.1. Az első vizsgálat célkitűzése

A hibázást követő reakcióidő lassulást (post-error slowing, PES) a szakirodalomban az adaptáció viselkedéses mutatójának tartják (66). A jelenség hátterében azt feltételezik, hogy hibázást követően a következő ingerre való lassabb válaszadás időt és ezáltal nagyobb lehetőséget biztosít egy hatékonyabb válaszstratégia kialakítására (71). Jóllehet, számos ADHD-val foglalkozó közleményben említik a kontroll csoporthoz képest csökkent lassulást, a PES többnyire járulékos adatként kerül közlésre, sok esetben számszerű adat feltüntetése nélkül. Számítási módja az irodalomban rendkívül heterogén.

Első vizsgálatunkban a PES gyermek-, és felnőttkori ADHD-ban közölt eredményeinek meta-analízisét tűztük ki célul, a következő kérdésekre keresve választ:

1. Van-e eltérés -és ha igen, akkor milyen irányú- felnőtt ADHD-s személyek hibázást követő reakcióidő lassulásában egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva?
2. Milyen hatáserősséggel jellemezhető a hibázást követő reakcióidő lassulás mutató felnőttkori ADHD-ban?
3. Milyen személy- vagy feladatfüggő változók befolyásolják a hibázást követő reakcióidő lassulás hosszúságát felnőttkori ADHD-ban?

## 2.2. A második vizsgálat célkitűzése

Második vizsgálatunkban a hibázást követő lassulást felnőttkori ADHD-s betegcsoporton vizsgáltuk, a következő kérdésfeltevéssel:

1. Különbözik-e -és ha igen, akkor hogyan- felnőttkori ADHD-val élő betegek és az egészséges kontroll személyek hibázást követő reakcióidő lassulása?

## 2.3. A harmadik vizsgálat célkitűzése

A felnőttkori kiváltott válaszok ADHD irodalma bár egyre bővül, a hibázáshoz kötött potenciálok vonatkozásában korlátozott számú eredmény lelhető fel az irodalomban. Az ERN és Pe komponensekre vonatkozó adatokat minden esetben neutrális ingerhelyzetben rögzítették, a rendelkezésre álló eredmények kevésbé konzisztensek.

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kapó emocionális impulzivitás, sokak szerint az ADHD „negyedik magtünete” arra hívja fel a figyelmet, hogy az ADHD-s betegek érzelmi tartalomra való reaktivitása különbözik az egészséges személyekétől, mely a szelf-regulációt jelentősen megnehezíti (ld. Bevezető, 1.1.3 fejezet). Bár az emocionális tartalom kognitív folyamatokra való hatása jól ismert jelenség, tudomásunk szerint érzelmi tartalmat hordozó ingerre vonatkozóan még nem vizsgálták a hibafeldolgozás elektrofiziológiai szintű folyamatát felnőttkori ADHD-s betegcsoporton. Munkánk során éppen ezért a semleges ingerhelyzet mellett kiemelten

foglalkoztunk az emocionális ingerek gátlási hibázásra és az azt követő hibafeldolgozásra kifejtett hatásával.

Kérdéseink a következők voltak:

1. Neutrális inger alkalmazása esetén különbözik-e és ha igen, hogyan- az egészséges és felnőttkori ADHD-val élő személyek hibafeldolgozását kísérő kiváltott válasz aktivitása (ERN és Pe kiváltott válasz komponense)?
2. Az alkalmazott inger érzelmi tartalmától (valenciájától) függően változik-e -és ha igen, hogyan- az egészséges és felnőttkori ADHD-val élő betegek hibafeldolgozási folyamatát kísérő kiváltott válasz aktivitás (ERN és Pe kiváltott válasz komponens)?
3. Van-e összefüggés az ADHD tüneteinek súlyossága és a kiváltott válasz aktivitás között?

### 3. MÓDSZEREK

#### 3.1. Az első vizsgálat módszerei

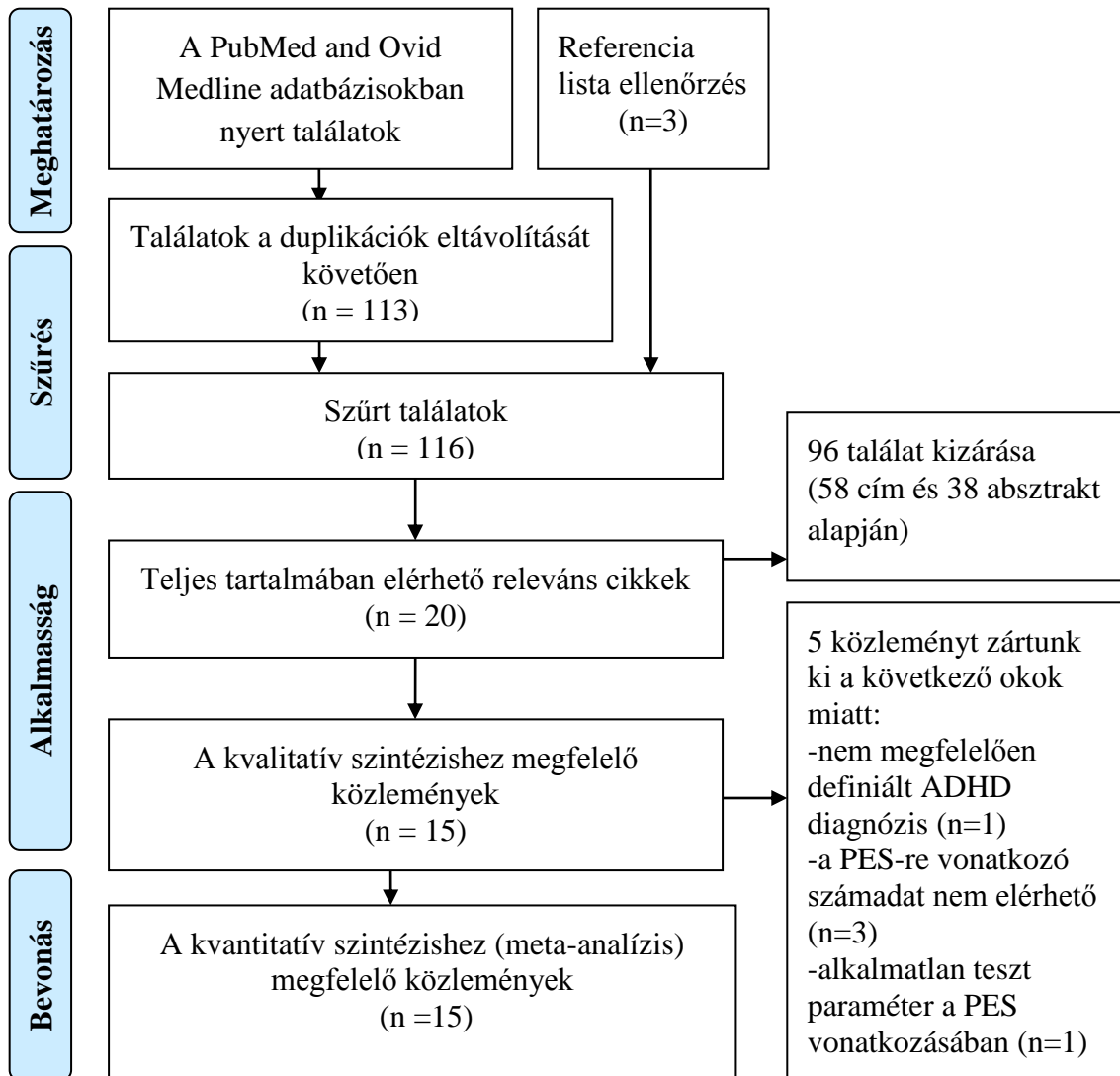
Első vizsgálatunkban a hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) jellegzetességeit vizsgáltuk az irodalomban elérhető ADHD-ra vonatkozó adatok meta-analízise segítségével.

##### 3.1.1. Keresési stratégia

Az Ovid Medline és Pubmed adatbázisokban végeztünk keresést a megfelelő publikációk után, 2012. decemberéig bezárólag. Tekintve, hogy a PES többnyire járulékos adatként szerepel a közleményekben, egy szélesebb irodalmi merítést végeztünk. Keresőszavaink a következők voltak: „adhd” vagy „attention deficit hyperactivity disorder” ÉS „post-error slowing” vagy „post error slowing” VAGY „reaction time” és „error” VAGY „error monitoring”. Az így azonosított közlemények irodalmi hivatkozásait áttekintettük. Mivel a közlemények jelentős részében csak járulékosan került említésre a PES, illetve egyéb információk (például számítási módja) nem szerepeltek, ezek pótlása érdekében a szerzőkkel emailben igyekeztünk felvenni a kapcsolatot.

Meta-analízisünk bevonási kritériumai a következők voltak:

- gyermek illetve felnőtt ADHD-s és illesztett kontroll csoport
- DSM alapú ADHD diagnózis
- a pszichostimuláns kezelés felfüggesztése a vizsgálat előtt legalább 12 órával
- folyamatos teljesítmény teszt (CPT) feladathelyzet
- elérhető információ a hibázást követő lassulás számítási módját illetően
- angol nyelvű publikáció



1. ábra. A meta-analízis szempontjából releváns közlemények azonosításának folyamatábrája.

### 3.1.2. A releváns közlemények jellemzői

A fenti kritériumok alapján összesen 15 (két felnőttkori- és tizenhárom gyermekkori ADHD-s betegcsoportra vonatkozó) releváns közleményt azonosítottunk (62,162,165,168,171,175,176,187-194). Néhány vizsgálatban többféle paradigmát alkalmaztak, illetve a vizsgálati csoportokon belül különböző életkori alcsoportokat alakítottak ki, így összesen a meta-analízisbe 26 ADHD-illesztett kontroll csoport párt tudtunk bevonni. Nyolc közlemény elsődlegesen elektrofiziológiai témájú volt

(162,165,168,171,175,176,193,194), egy vizsgálatban pedig funkcionális MRI-t alkalmaztak (192). A publikált PES-re vonatkozó adatokat a szerzőkkel való kapcsolatfelvételt követően három esetben nem sikerült pótolnunk, így ezeket meta-analízisünkbe nem vontuk be (36,170,195). Egy szerző forrásadatait átadta, így lehetőség nyílt a hibázást követő reakcióidő lassulás kiszámítására (191). Kilenc vizsgálatban (18 vizsgálati párban) az ADHD-s résztvevők nem szedtek gyógyszert, a fennmaradó esetekben pedig a pszichostimuláns kezelést a tesztelés előtt legalább 12 órával leállították. Azokban a közleményekben, amelyekben PES számadat nem állt rendelkezésre, azt a tévesztést követő helyes válasz és a helyes válaszadást követő második helyes válasz reakcióidejének különbségeként számoltuk.

### 3.1.3. A releváns közlemények metodikai különbségei

A meta-analízisbe bevont közlemények módszertani szempontból meglehetősen heterogének voltak. A vizsgálatokat három típusba soroltuk: 1.) go/no-go paradigma (6 ADHD-kontroll vizsgálati párnál), 2.) választásos reakcióidő feladat (9 ADHD-kontroll párnál) és 3.) választásos reakcióidő feladat vizuális vagy auditív stop jellel kiegészítve (10 ADHD-kontroll párnál). A feladatok nehézségi szintje a stimulus összetettségének-, a nem releváns stimulus releváns információval való (in)kongruenciájának függvényében változott. Meta-analízisünk során a feladat nehézsége szempontjából a go/no-go feladatokat és a választásos reakcióidő feladatokat a „könnyebb” csoportba soroltuk, míg a választásos reakcióidő feladatokat stop jellel kiegészítve „nehezebb” feladatként azonosítottuk. Az interstimulus intervallum (ISI) hossza vizsgálatonként változott, illetve bizonyos vizsgálatokban állandó, más vizsgálatokban változó ISI-t alkalmaztak. A no-go inger gyakorisága 10-40% közötti tartományban volt. Néhány vizsgálatban a résztvevők feedbacket kaptak, más vizsgálatokban nem kaptak visszajelzést a teljesítményükről. A gyorsaságra és pontosságra vonatkozó instrukciót a legtöbb vizsgálatban egyenlően hangsúlyozták.

#### 3.1.4. A hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) számítási módjai

A PES számítási módjára vonatkozóan számos megközelítés lelhető fel az irodalomban (68). Az ADHD-val foglalkozó közlemények között hét számítási módot azonosítottunk, az alábbiakban ezeket szeretném ismertetni.

A leggyakoribb számítási mód a tévesztést követő helyes válasz reakcióidejének ( $RT_{ec}$ ) és a hibázást követő helyes válasz reakcióidejének ( $RT_{cc}$ ) a különbsége. Alternatív számítási mód, amikor a hibázást követő második válasz helyessége nem feltétel ( $RT_{ex}-RT_{cx}$ ). További közleményekben a lassulást a hibázást követő helyes válasz reakcióidejének és a helyes vagy helytelen válaszok reakcióidejének különbségeként definiálják ( $RT_{ec}-RT_c$  vagy  $RT_{ec}-RT_e$ ). Az ötödik számítási mód, amikor a hibázást követő helyes válasz reakcióidejéből az átlagos, „go” helyzetekre vonatkozó reakcióidőt vonják ki. Egyes szerzők a lassulást a hibázást követő első és második helyes válasz reakcióidejének különbségeként ( $RT_{ec}-RT_{ecc}$ ), mások a hibázást megelőző és az azt követő helyes válasz különbségeként ( $(RT_{e+1})-(RT_{e-1})$ ) számítják.

#### 3.1.5. Statisztikai módszerek

Az ADHD-s és a kontroll csoport közötti PES különbség meghatározása céljából összevont hatáserősséget (Cohen  $d$ ) számoltunk. A Cohen  $d$ -t a csoport átlagok különbségének és a csoportok összevont, csoporton belüli standard deviációi átlagának hányadosaként határoztuk meg. Értéke 0.20 és 0.39 között kis, 0.40-0.69 között közepes, 0.70 felett pedig magas hatáserősséget jelez. Az ADHD-s és a kontroll csoport közötti összevont hatáserősség becsléséhez véletlen hatás meta-regressziós analízist (Random-effect meta-regression analysis) végeztünk, melynek alapja van Houwelingen és munkatársainak (196) általános lineáris kevert modellje, mely a rögzített és véletlen hatásokat is magába foglalja és a közelítő valószínűség módszerét használja. A modellben a rögzített hatások paramétereit becsüljük, míg a véletlen hatásokra vonatkozóan az illesztett kevert modellből származtatott kovariancia mutatókat becsüljük. Az életkort és a nemet kovariánsként vettük figyelembe. Az ADHD-s és a kontroll csoportok közötti összevont hatáserősséget a kevert modell véletlen hatás

komponensein alapuló DerSimonian-Lard módszerrel (197) becsültük meg. A publikációs torzítás vizsgálatát Egger teszttel (198) végeztük.

### 3.2. A második vizsgálat módszerei

Második vizsgálatunk egy nagyobb elektrofiziológiai kutatás részeként valósult meg, mely a hibázáshoz kötött kiváltott válaszok (ERN, Pe) elektrofiziológiai jellemzőinek megfigyelésére, továbbá ezen komponensek forráslokalizációjára irányult. A kutatást a regionális etikai bizottság engedélyezte (etikai engedély száma: 62-1/2003). Saját munkám ebben a vizsgálatban elsődlegesen a kutatás során azonosított hibázást követő lassulás (PES) megfigyelésére irányult, ezért alábbi leírásomban a vizsgálatom szempontjából releváns módszertani aspektusokat szeretném bemutatni.

#### 3.2.1. A vizsgálat résztvevői

A vizsgálatban összesen 51 személy vett részt: 22 kombinált típusú ADHD-s beteg (17 férfi és 5 nő, átlagéletkor: 30.6 év, SD: 9.7, átlagos iskolai évek száma: 14.5 év) és 29 egészséges kontroll személy (19 férfi és 10 nő, átlag életkor: 30.1 év, SD: 9.0, átlagos iskolai évek száma: 15.7 év). A kontroll személyeket egyedileg illesztettük a betegcsoport tagjaihoz nem, kor (+/- 5 év) és végzettség alapján. A bevont betegek közül tizenöt személy részesült pszichostimuláns (metilfenidát) kezelésben, melyet a vizsgálatot megelőzően legalább 24 órával felfüggesztettünk. További egy beteg részesült antidepresszáns monoterápiában. A betegcsoport tagjai a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Felnőttkori ADHD Ambulanciáján gondozott betegek közül kerültek ki. Az ADHD diagnosztikája a DSM-IV-TR kritériumrendszer szerint történt, így (jelenleg érvényben levő rendszerbe helyezve a résztvevők ADHD súlyosságát) ez a DSM-5 kritériumrendszer „súlyos” kategóriájának felel meg. A kivizsgálás során az Ambulancián alkalmazott protokollt követve önbevalláson alapuló tünetfelmérés mellett heteroanamnézis felvétele történt, illetve a fenntartott, fókuszált és megosztott figyelmet, exekutív funkcionalitást neuropszichológiai tesztekkel mértük fel. A kontroll csoportot a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának egészségügyi és adminisztrációs



munkakörben dolgozó munkatársai, illetve az ő ismerőseik alkották. A fennálló pszichiátriai komorbiditás kizárására az SCL-90-R kérdőívet (199) használtuk a kontroll csoportban. Mivel a kutatás során EEG adatok rögzítése is történt, koponyatrauma, eszméletvesztés illetve neurológiai betegség az anamnézisben kizárta a vizsgálatban való részvételt. A bevont személyek írásbeli beleegyező nyilatkozattal jelezték részvételi szándékukat.

### 3.2.2. A vizsgálatban alkalmazott folyamatos teljesítmény teszt paradigma

Az alkalmazott paradigmában az IAPS nemzetközi képcsomagból választottuk az ingereket, nevezetesen pozitív, negatív és semleges érzelmi tartalmú képeket. A résztvevők feladata az volt, hogy minden kép megjelenésekor nyomják meg a választógombot, kivéve akkor, ha a kép közvetlenül ismétlődik. A stimulus 800 ms-ig volt a képernyőn, majd ezt 600 ms interstimulus idő követte, így a ciklusidő összesen 1400 ms volt. Két feladatblokkban mutattuk be az ingereket a Presentation 13.0 szoftver (Neurobehavioral Systems, Inc.) segítségével. Blokkonként 139 képet prezentáltunk a vizsgálati személyeknek, a go és no-go stimulusok aránya 85%: 15% volt. Instrukcióadáskor a gyorsaságra és pontosságra való törekvést egyenlően hangsúlyoztuk.

### 3.2.3. Viselkedéses mutatók azonosítása

A PES-t a hibás választ követő helyes válasz reakcióidejének és a helyes választ követő helyes válasz reakcióidejének különbségeként számoltuk (RT<sub>ec</sub>-RT<sub>cc</sub>). Ezen felül az átlagos reakcióidőt, a kihagyásos hibák és a komissziós hibák arányát azonosítottuk.

### 3.3. A harmadik vizsgálat módszerei

Vizsgálatunk résztvevői két, azonos vizsgálati paradigmát alkalmazó kutatásból kerültek bevonásra, melyek fő célja a felnőttkori ADHD háttérében álló jellemző klinikai és neuropszichológiai deficitekkel összefüggő speciális neurobiológiai

márkerek azonosítása volt, EEG adatok rögzítése segítségével. Disszertációm az említett két kutatás hibázáshoz kötődő elektrofiziológiai korrelátumaival, az ERN és Pe kiváltott válasz komponensekkel foglalkozik. Mivel elsősorban az impulzivitáshoz kötődő gátlási hibázást kívántuk vizsgálni, alacsony feladatnehézségű go/no-go tesztet alkalmaztunk paradigmaként, majd a módszertani iránymutatásoknak megfelelően a kiváltott válasz elemzéshez szükséges hibaszámot elérő személyek elektrofiziológiai adatait elemeztük. A vizsgálatot a regionális etikai bizottság jóváhagyásával végeztük (etikai engedély száma: 215/2011).

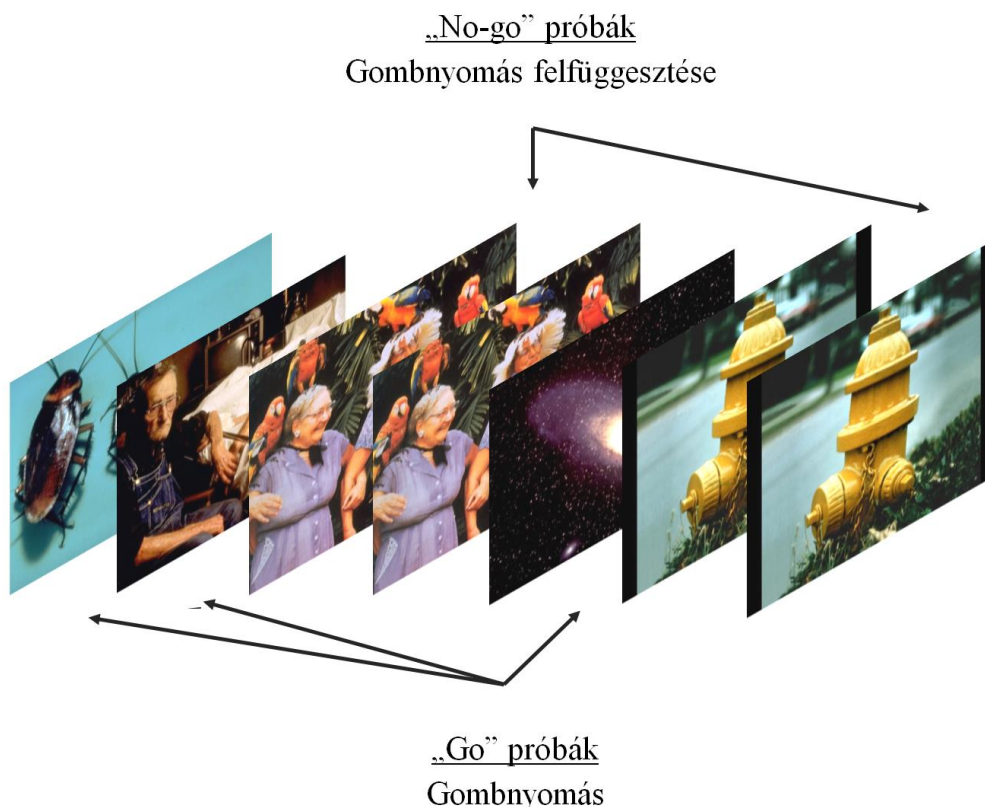
### 3.3.1. A vizsgálat résztvevői

A vizsgálatban 26 felnőttkori ADHD-val diagnosztizált beteg (20 férfi és 6 nő, átlagéletkor: 26.7 év, SD: 5.7) és 14 kontroll személy (11 férfi és 3 nő, átlag életkor: 31.5 év, SD: 11.4) vett részt, írásbeli beleegyezést követően. Az ADHD diagnózisa második vizsgálatunkkal azonos módon, a DSM-IV-TR kritériumrendszer alapján lett felállítva az előbbieken részletesen ismertetett algoritmus szerint. A betegcsoportból 12 személy figyelemzavaros, 7 személy hiperaktív/impulzív-, és további 7 személy a kombinált ADHD altípus kritériumainak felelt meg. A kontroll személyek illesztése nem, kor és végzettség szerint, csoport szinten történt. A pszichiátriai komorbiditás kontroll csoportban való kizárására az SCL-90-R (199,200) kérdőívet használtuk, továbbá mindkét csoportban felvételre került a jelenleg használt ADHD tüneteket felmérő kérdőív önértékelő változata (Conner's Adult ADHD Rating Scale, CAARS (201)). Két ADHD-s résztvevő pszichiátriai előzményében szerepelt depresszió, további egy-egy betegnél dysthymia, szomatizációs zavar és pánikbetegség diagnózisa. Az ADHD-s betegek közül tizen részesültek pszichostimuláns (metilfenidát) kezelésben, melyet a vizsgálatot megelőzően legalább 24 órával felfüggesztettünk. Koponyatrauma, eszméletvesztés illetve neurológiai betegség az anamnézisben kizárta a vizsgálatban való részvételt.

### 3.3.2. A vizsgálatban alkalmazott folyamatos teljesítmény teszt paradigma

Vizsgálatunk paradigmája a második vizsgálatéval megegyező volt. A vizsgálatba bevont személyek számítógépen végeztek emocionális go/no-go feladatot. Az ingerek

bemutatásához a Presentation 13.0 szoftvert (Neurobehavioral Systems, Inc.) használtuk, stimulusként pedig az International Affective Picture System (IAPS) (186) képcsomagból származó pozitív, negatív és semleges érzelmi tartalmú képeket prezentáltuk. A résztvevők feladata az volt, hogy amint megjelenik egy kép a képernyőn, nyomják meg a válaszgombot, illetve hogy függesszék fel a válaszadást, amennyiben egymást követően ugyanaz a kép jelenik meg. Fontos megjegyezni, hogy bár különböző érzelmi tartalmú képek jelentek meg a képernyőn, a válaszadást -illetve annak felfüggesztését kizárólag az ismétlődés határozta meg. A feladatban a gyorsaságot és a pontosságot azonos mértékben hangsúlyoztuk. Minden résztvevő három feladatblokkot teljesített, közöttük néhány perces szünetet tartva. Egy feladatblokk 240 stimulust (képet) tartalmazott 85% „go” stimulus, illetve 15% „no-go” stimulus megosztásban. A kép 800 ms-ig volt látható a képernyőn, ezt egy 600 ms-os interstimulus intervallum követte. A 2. ábra a feladatként alkalmazott paradigmát szemlélteti.



2. ábra. A vizsgálatunkban alkalmazott go/no-go paradigma illusztrációja. A vizsgálati személyek azt az instrukciót kapták, hogy a megjelenő kép érzelmi tartalmától

függetlenül minden kép megjelenésekor adjanak gombnyomásos választ („go” próbák), kivéve abban az esetben, ha a kép közvetlenül ismétlődik („no-go” próbák).

### 3.3.3. EEG felvétel- és előfeldolgozás

Az elektroencephalogramot 128 csatornás Biosemi EEG készülék segítségével regisztráltuk. A frontális, centrális, parietális és occipitális elektróda régiókat a Biosemi honlapján elérhető lokalizációs sztenderdek alapján értelmeztük. 1024-es mintavételi frekvencia alkalmazása mellett nyertük adatainkat, majd azt követően az elektrofiziológiai adatházist az Electro-magnetic Source Signal Imaging Suit (EMSE Suit) 5.0 verzióját és a Statistical Analysis System (SAS) 9.4. verzióját használva elemeztük. A feldolgozás első lépésében a felvételeinkre egy 0.5 és 70 Hz közötti sáváteresztő (ún. band-pass) szűrőt illesztettünk, illetve a hálózati frekvencia okozta zaj kiküszöbölésére egy 48-52 Hz „Parks-McClellan Notch filter” szűrőt használtunk. A műtermékek (pislogás, szemmozgás) eltávolítása az EOG számítógépes alkalmazással és az EEG felvétel áttekintése során manuálisan történt. Egy-egy epoch a hibás válaszadást (gombnyomás „no-go” stimulus esetén) megelőző 200 ms-ot és az azt követő 400 ms-os időszakot foglalta magában. Az irodalomban elérhető módszertani iránymutatás szerint (202,203) vizsgálatunkba azon személyek adatait vontuk be, akiknek legalább hat elemzésre alkalmas epoch szakaszuk volt azonosítható.

### 3.3.4. ERP analízis és a vizsgált viselkedéses mutatók

Vizsgálatunkban az ERN és Pe kiváltott válasz komponenseket elemeztük. Az ERN-t a téves válaszadást követő 20-70 millisekundumos időablakban megjelenő negatív kitérésű hullámjelenségként azonosítottuk, a Pe pedig a 100-300 millisekundumos időtartomány pozitív kitéréseként lett definiálva, az irodalmi adatoknak megfelelően (204). Az ERN-t -frontocentrális lokalizációjának megfelelően- az FCz és Cz elektródákon mértük, a Pe azonosítása a Cz és Pz elektródákon történt, annak centroparietális maximuma miatt (29). A viselkedéses mutatók közül az átlagos reakcióidőt, illetve a komissziós hibák arányát vizsgáltuk.

### 3.3.5. A vizsgálatban alkalmazott tünetbecslő skálák

#### Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála-Önértékelő változat (CAARS-S)

A teszt egy 66 kérdésből álló önértékelő skála, mely a felnőttkori ADHD tüneteinek súlyosságát méri tünetcsoportok szerint. A kitöltő négyfokozatú skálán jelöli, mennyire jellemző rá az állítás (0-egyáltalán nem/soha, 3-nagyon jellemző/nagyon gyakran). Az inkonzisztencia index számítása ad információt a teszt értékelhetőségére vonatkozóan. A négy CAARS alskála a következő: Figyelemzavar/memória problémák, Hiperaktivitás/nyugalanság, Impulzivitás/érzelmi labilitás és Problémák az önképpel. A tesztet jó belső konzisztencia (alfa koefficiense 0,86-tól 0,92-ig terjed a négy dimenzióra) és teszt-reteszt reliabilitás (medián=0,93) (205) jellemzi.

#### Symptom Checklist-90-R(199) (SCL-90-R)

SCL-90-R egy önértékelő kérdőív, mely alkalmas a pszichológiai distressz illetve klinikai tünetek azonosítására. A kutatásokban széleskörűen alkalmazott pszichológiai mérőeszköz. 90 tételt tartalmaz, melynek állításait a kitöltő ötfokozatú skálán értékeli, mennyire jellemző rá (0=egyáltalán nem, 4= nagyon). A teszt kilenc distressz dimenziót határoz meg, melyek a következők: *szomatizáció, kényszeresség, interperszonális érzékenység, depresszió, szorongás, ellenségesség, fóbia, paranoiditás, pszichoticizmus*. A teszt magyar, validált változata elérhető (200).

#### International Affective Picture System (IAPS) képcsomag

A nemzetközi képcsomag kifejlesztése közel két évtizede történt (186) és időről időre egyre bővül. Elsősorban érzelmi és figyelmi feladatokban alkalmazzák széleskörűen (206,207). A képkészlet fotókat tartalmaz, melyek különböző szemantikus tartalommal bírnak: többek között tájképeket, állatokat, tárgyakat, különböző társas helyzeteket ábrázolnak, melyek eltérő érzelmek kiváltására alkalmasak. A vonatkozó kézikönyv minden kép esetében feltünteti a validálás alapján szerzett megítélések átlag-, és szórás értékét.

A képcsomag elméleti háttérét az úgynevezett „kétfázisos motivációs rendszer” nyújtja, mely az érzelmi élményt diszkrét érzelmi kategóriák helyett két vagy több dimenzió segítségével írja le (208). Az IAPS képek három dimenzió mentén jellemezhetők. Az első a valencia, melynek értéke az érzelmi élmény kellemességét jellemzi. Ezen dimenzió alapján pozitív, negatív és semleges érzelmi tartalmú, azaz valenciájú képeket különböztetünk meg. A második dimenzió az arousal, mely a kép látványa által kiváltott érzelem erősségét, intenzitását jellemzi. A harmadik dimenzió a dominancia, mely arra vonatkozóan ad információt, milyen mértékű a kontroll- vagy éppen a kontrollvesztettség érzése a kép kiváltotta érzelem felett. A dominancia jellemző kevésbé megragadható és alkalmazhatósága is lényegesen korlátozottabb, mint az előbbi két dimenzióé. A képcsomag magyar, egészséges mintán való validálása során (209) a valencia és arousal dimenzió megítélése nem különbözött szignifikánsan az amerikai mintától, kultúrafüggés egyedül a kontroll dimenzióban mutatkozott.

### 3.3.6. Statisztikai analízis

Az ADHD és kontroll csoport közötti különbség statisztikai analízisét random regressziós hierarchikus lineáris modellel (Random Regression Hierarchical Linear Model, HLM) végeztük. Az ERN és Pe komponensekhez tartozó időablakokban az amplitúdót jellemző feszültség értékeket függő változóként használtuk, míg a csoportot, a mintavételi pont idejét és ezek interakcióit független változóként alkalmaztuk. A nem, a kor és az iskolai végzettség kovariánsként szerepelt elemzésünkben. A vizsgált komponensek szempontjából érdeklődésre számot tartó régiókra (Regions of Interest; FCz, Cz és Pz) külön analíziseket végeztünk. Ezt követően másodlagos elemzéssel vizsgáltuk, hogy a CAARS teszttel mért pszichopatológiai változók összefüggenek-e a hibázást követő elektromos aktivitásváltozással. A CAARS teszt tüneti alskáláinak (Figyelemzavar/memória problémák, Hiperaktivitás/nyugtalanság, Impulzivitás/érzelmi labilitás és Problémák az önképpel) pontszámait kovariánsként használtuk.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Az első vizsgálat eredményei

#### 4.1.1. A meta-analízis mintájának jellemzői

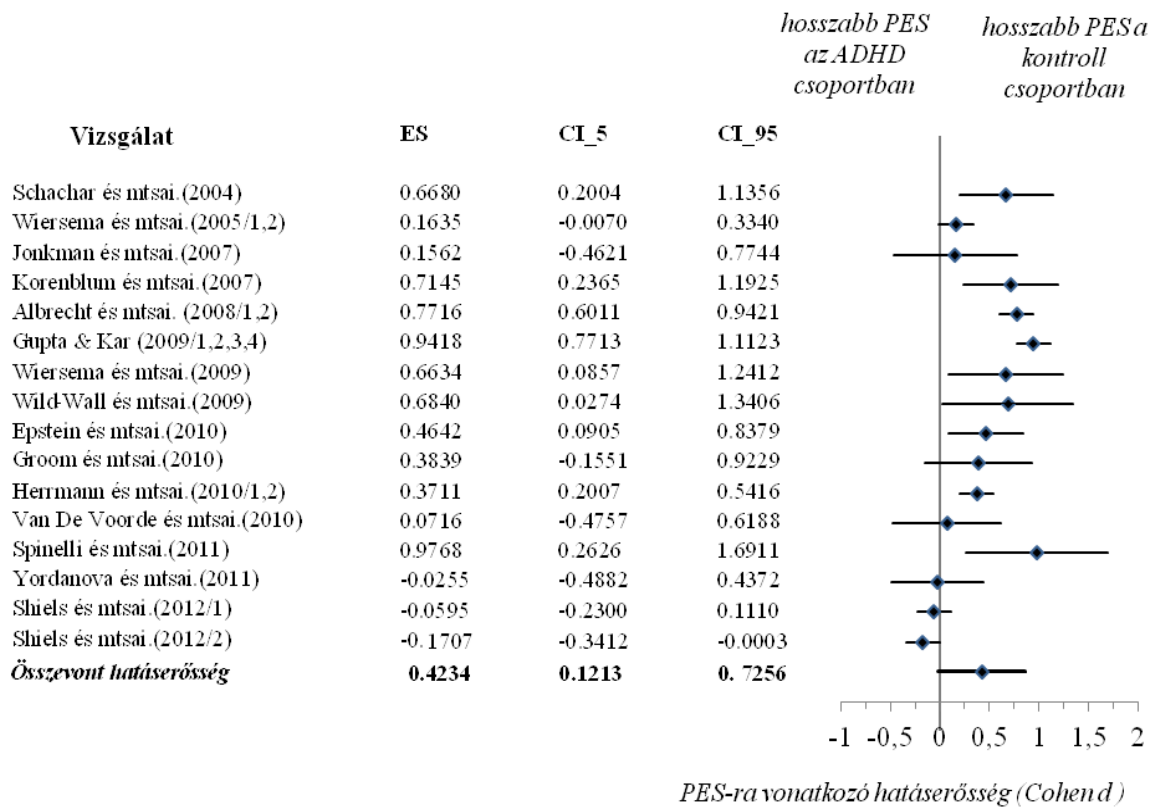
A meta-analízisbe bevont 15 vizsgálatban összesen 1053 ADHD-val élő felnőtt és 614 kontroll személy vett részt. A kontrollok és betegek számának eltérése néhány vizsgálatra vezethető vissza. Az átlagéletkor az ADHD-s csoportban 12.2 év (SD=7.9, életkori tartomány: 6-41 év), a kontroll csoportban pedig 12.1 év (SD=7.8, életkori tartomány: 6-40 év) volt. A 15 releváns közlemény összesen 26 ADHD-kontroll vizsgálati párt jelentett. Mindkét csoportban a férfiak aránya volt magasabb, a betegcsoportban a férfi:nő arány 80%:20%-, a kontroll csoportban pedig 69%:31% volt. Az ADHD-s résztvevők komorbiditási adataira vonatkozóan a közleményekben kevés információ állt rendelkezésre, melyet a szerzőkkel való kapcsolatfelvétel során igyekeztünk pótolni. Viselkedészavar és oppozíciós zavar az ADHD-s minta 42%-ban (n=901), szorongás 32%-ban (n=786) volt azonosítható. Az unipoláris depresszió, bipoláris zavar, olvasási zavar, dyslexia, kényszerbetegség, fóbia, szerhasználati zavar, tic zavar, Tourette szindróma, személyiségzavar kevesebb, mint a betegcsoport 10%-ánál volt igazolható.

#### 4.1.2. A PES különbségei az ADHD-s és kontroll csoport között

Meta-regressziós analízisünk eredménye szerint a PES az ADHD-s csoportban szignifikánsan kisebb volt, mint a kontroll csoportban (ADHD: 15 ms, SD:143.6; kontroll 53 ms, SD: 149; F érték=7.56, p=0.01). Bár az ADHD-s csoportban a hibázás aránya magasabb volt (ADHD: 32.7%, kontroll: 25.8%), a különbség nem érte el a szignifikancia szintet.

A hibázást követő lassulás csoport különbségének illusztrálásaként kiszámoltuk az egyes vizsgálatokhoz tartozó hatásérősségi mutatókat, illetve az összevont hatásérősséget. Utóbbi vonatkozásában 0.42-es értéket kaptunk (95% konfidencia intervallum=0.12-0.73), mely a közepes hatásérősségi tartományban helyezhető el.

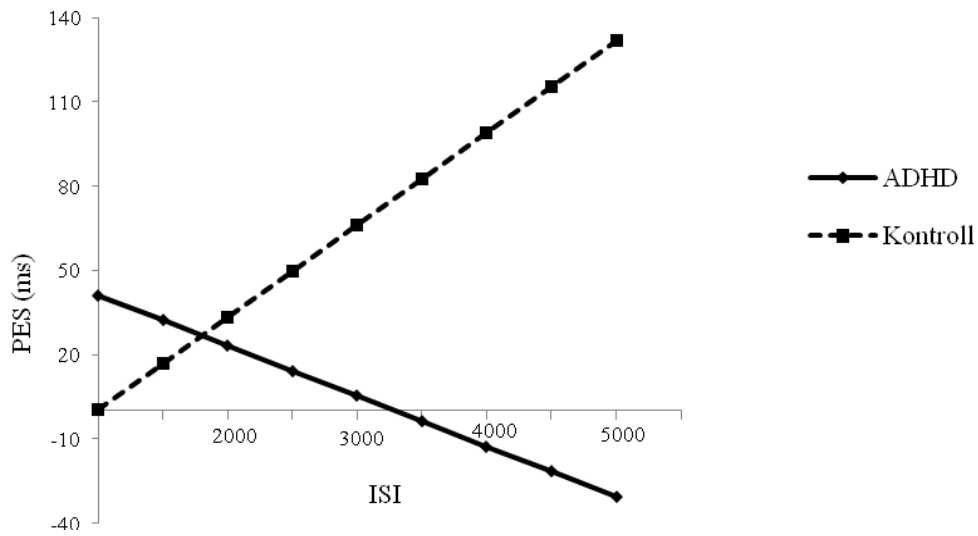
Eredményeinket a 3. ábra szemlélteti.



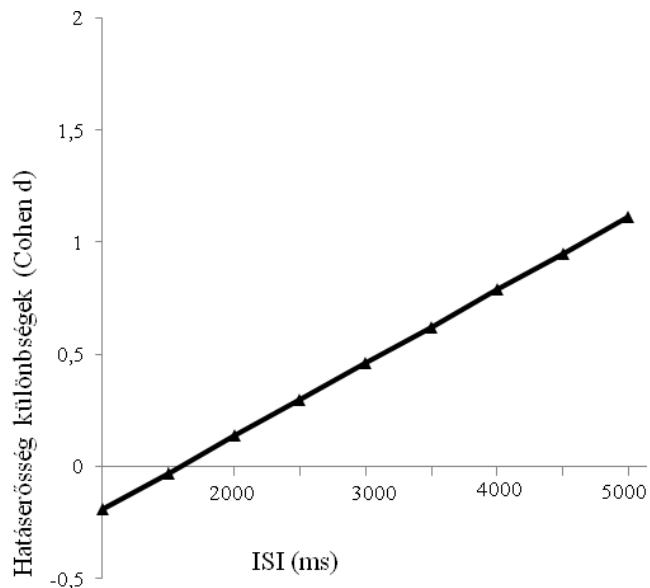
3. ábra. A meta-analízisbe bevont vizsgálatok hibázást követő reakcióidő lassulására (PES) vonatkozó egyéni és becsült összevont hatás erőssége (Cohen d, 95% konfidencia intervallum). ES: hatás erősség (effect size); CI: konfidencia intervallum (confidence interval).

Ezt követően az interstimulus intervallum (ISI) függvényében elemeztük a PES értékek alakulását, a vizsgálatokat két csoportra osztva. Míg a kontroll csoportban hosszabb ISI esetében hibázást követően a PES meghosszabbodását láttuk, az ADHD-s betegek teljesítményét az ISI hossza nem befolyásolta. További analízisünkbe ezért csak a hosszabb ISI-t (ISI>2500 ms) alkalmazó vizsgálatok eredményeit vontuk be, így számolva az összevont hatás erősség a közepes tartomány felső részére tolódott (Cohen d=0,65, 95% konfidencia intervallum=0.26-1.03). A publikációs torzítás vizsgálata érdekében Egger tesztet végeztünk, mely szignifikáns hatást nem jelzett. Eredményeinket a 4-6. ábra szemlélteti.

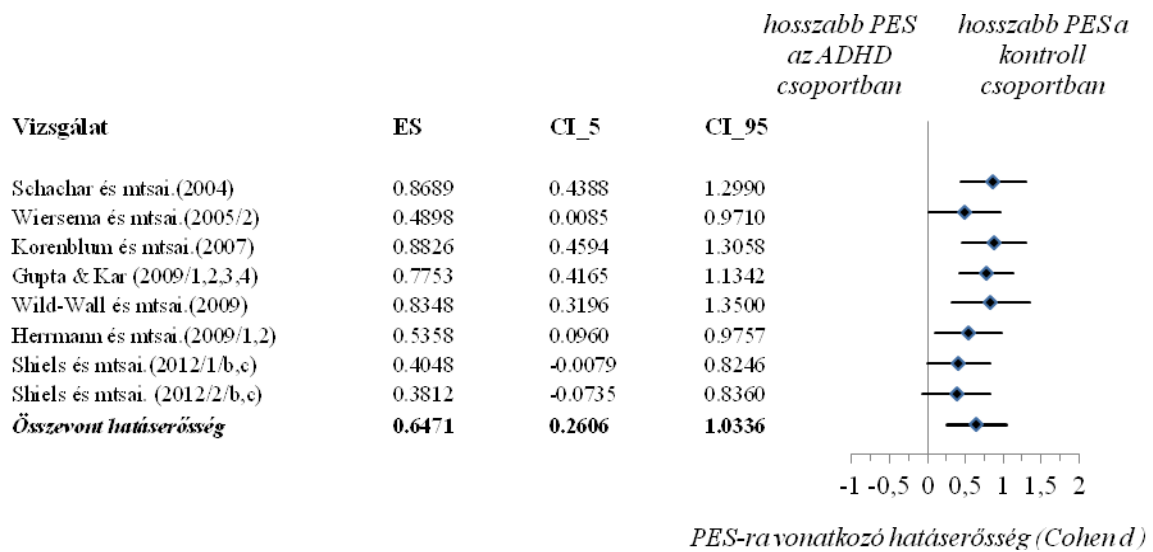




4. ábra. A hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) értékének alakulása (millisekundumban mérve) az interstimulus intervallum (ISI) függvényében az ADHD és a kontroll csoportban.



5. ábra. A hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) összevont hatáserősségi mutató értékének alakulása az interstimulus intervallum (ISI) függvényében.



6. ábra. A 2500 ms vagy annál hosszabb interstimulus intervallumot alkalmazó vizsgálatok hibázást követő reakcióidő lassulására (PES) vonatkozó egyéni és becsült összevont hatásereősége (Cohen d, 95% konfidencia intervallum). ES: hatásereőség (effect size), CI: konfidencia intervallum (confidence interval).

#### 4.1.3. A PES feladat/és demográfia függő vizsgálatának eredményei

Elemzésünk során azt is vizsgáltuk, a folyamatos teljesítmény teszt interstimulus időn kívüli egyéb jellemzői, illetve az életkor és a nem mennyiben befolyásolják a hibázást követő lassulás értékét.

Nem találtunk asszociációt a PES hosszúsága és a nem illetve életkor változók között (p mindkét esetben >0.05). A hibázást követő reakcióidő lassulás és az ADHD altípusok összefüggését meta-analízisünkben nem tudtuk vizsgálni a mintánkra jellemző kombinált típusú ADHD túlsúlya miatt. A PES jellemző számítási módjától (RTec-RTcc) eltérő közlemények adatainak kizárását követően végzett szenzitivitási vizsgálatunk érdemben nem változtatta meg a statisztikai hatásereőséget.

A vizsgált változók közül csoport különbséget a fent leírt, ISI-től való összefüggésen kívül nem találtunk. Mind az ADHD-s személyek, mind a kontrollok esetében szignifikánsan hosszabb PES volt detektálható, amennyiben a stimulusok

között eltelt idő a feladat során állandó volt. Szignifikánsan hosszabb volt a PES mindkét csoportban gátlási hibázást (inhibition error) követően, összehasonlítva a választás tévesztéssel (choice error) ( $F=5.16$ ,  $df=1.49$ ,  $p=0.028$ ). Mindkét vizsgálati csoportban pozitív asszociáció mutatkozott a PES időtartama és a feladat nehézségi foka között ( $F=9.41$ ,  $df=1.49$ ,  $p=0.0036$ ).

#### 4.2. A második vizsgálat eredményei

##### 4.2.1. Demográfiai és leíró jellemzők

Második vizsgálatunk legfőbb demográfiai és klinikai jellemzőit a 3. táblázatban szemléltetjük. Az ADHD-s betegek mindegyike a kombinált altípusba tartozott. A CAARS tüneti súlyosságát jellemző pontszáma mind a négy alskála (Figyelemzavar/memória problémák, Hiperaktivitás/nyugtalanág, Impulzivitás/érzelmi labilitás és Problémák az önképpel) esetében szignifikánsan magasabb volt a kontrollok pontszámánál.

3. táblázat. Második vizsgálatunk ADHD és kontroll csoportjának demográfiai és klinikai jellemzői. A kategoriális változók elemzése Chi-négyzet próbával, a folytonos változóké pedig a generalizált lineáris modell alapján történt.

Változó	N (%)	Kontroll (N=29)	ADHD (N=22)	Chi <sup>2</sup> /F	P
<b>Kategorikus változó</b>					
(N%)					
Demográfia					
Férfi, N (%)		19 (65.5)	17 (77.3)	0.83	0.36
<b>Folytonos változók: átlag</b>					
(SD)					
Életkor (év)		30.1 (9.0)	30.6 (9.7)	0.03	0.8635
CAARS					
Hiperaktivitás		10.8 (6.0)	20.3 (9.2)	18.45	0.0001*
Impulzivitás		8.2 (4.2)	20.4 (5.6)	73.59	0.0001*
Figyelemzavar		9.2 (4.8)	25.4 (5.8)	110.8	0.0001*
Problémák az önképpel		5.3 (3.6)	12.0 (5.4)	26.26	0.0001*

#### 4.2.2. A PES és más viselkedéses mutatók

Vizsgálatunkban a kontroll csoportot bár hosszabb hibázást követő reakcióidő lassulás jellemezte (ADHD: 48.3 ms, SD: 14.8, illetve kontroll: 67.9, SD: 14.9), a két csoport közötti különbség a szignifikancia szintje alatt maradt (Wald-Chi-square statisztika= 2.10,  $p=0.1555$ ). Az ADHD-s csoport hibázási profilja ezen túlmenően a kommissziós hibák vonatkozásában szignifikánsan alacsonyabb teljesítményt jelzett a kontroll csoporthoz képest (ADHD: 39.1%, SD: 22.5 és kontroll: 14.9, SD: 7.0). Az omissziós hibák arányában (ADHD: 1%, SD: 2.3, kontroll: 0.3, SD:0.4) és az átlagos reakcióidő hosszúságában (ADHD: 411.2 ms, SD: 95.6, kontroll: 435.9 ms, SD: 63.5) a két csoport nem különbözött szignifikánsan. Eredményeinket a 4. táblázat szemlélteti.

4. táblázat. Második vizsgálatunk viselkedéses adatai az ADHD és kontroll csoportra vonatkozóan.

Változó N (%)	Kontroll (N=29)	ADHD (N=22)	Chi <sup>2</sup>	P
Omissziós hiba (%)	0.3 % (0.4)	1.0 (2.3)	2.27	0.1400
Gátlási hiba (%)	14.9 % (7.0)	39.1 % (22.5)	27.19	0.0001*
Reakcióidő (ms)	435.9 (63.5)	411.2 (95.6)	1.04	0.3114
PES (ms)	67.9 (14.9)	48.3 (14.8)	2.10	0.1555

#### 4.3. A harmadik vizsgálat eredményei

##### 4.3.1. Demográfiai és leíró jellemzők

Vizsgálati csoportjaink alapvető demográfia- és klinikai jellemzőit az 5. táblázatban foglaltuk össze. Az ADHD-s és a kontroll csoportban is férfiak vettek részt nagyobb számban (férfiak aránya az ADHD-s csoportban 76.9% illetve kontroll csoportban 78.6%). A bevont kontroll személyek átlagéletkora 31.5 év (SD:11.4)-, az ADHD-s betegeké pedig 26.7 év (SD:5.7) volt. A várakozásoknak megfelelően az ADHD-s

csoport magasabb pontszámot ért el mind az általános pszichopatológiát mérő SCL-90-R tesztben, mind az ADHD tünetek súlyosságát mérő CAARS skála mind a négy tüneti alskáláján (Figyelemzavar/memória problémák, Hiperaktivitás/nyugtalanság, Impulzivitás/érzelmi labilitás és Problémák az önképpel).

5. táblázat. Harmadik vizsgálatunk ADHD-s és kontroll csoportjának demográfiai és klinikai jellemzői. A kategoriális változók elemzése Chi-négyzet próbával, a folytonos változóké pedig a generalizált lineáris modell alapján történt.

Változó	N (%)	Kontroll (N=14)	ADHD (N=26)	Chi <sup>2</sup> /F	P
Kategoriális változó (N%)					
Demográfia					
Férfi, N (%)		11 (78.6%)	20 (76.9%)	0.01	0.91
Folytonos változók: átlag (SD)					
Életkor (év)		31.5 (11.4)	26.7 (5.7)	3.26	0.08
CAARS <sup>c</sup>					
Hiperaktivitás		10.3 (6.5)	19.7 (6.5)	12.05	0.0015*
Impulzivitás		8.5 (4.7)	16.6 (6.6)	11.42	0.0019*
Figyelemzavar		10.0 (7.4)	20.8 (8.4)	11.59	0.0018*
Problémák az önképpel		4.9 (5.4)	8.1 (5.4)	2.41	0.1306

#### 4.3.2. A CPT teszt során azonosított viselkedéses mutatók eredményei

A stimulus valenciájától függetlenül az ADHD-s csoportot szignifikánsan magasabb tévesztéses hibaszám jellemezte (ADHD: 41.1%, kontroll: 21.6% neutrális inger esetén, illetve ADHD: 40.07%, kontroll: 23.6% negatív stimulus esetén, illetve ADHD: 40.7, kontroll: 30.4 pozitív inger esetén). Kvantilis regressziós módszert alkalmazva a csoportkülönbség neutrális és negatív ingerek esetén érte el a szignifikancia szintet (Wald-Chi-square statisztika= 5.97, df=3, p=0.0021 neutrális helyzetre vonatkozóan, Wald-Chi-square statisztika= 4.23, df=3, p=0.012 negatív inger esetén). Az átlagos reakcióidő vonatkozásában a két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget.

6. táblázat. Harmadik vizsgálatunk reakcióidő- és gátlási hiba százalék eredményei az ADHD és kontroll csoportra vonatkozóan.

Változó N (%)	Kontroll (N=14)	ADHD (N=26)	Chi <sup>2</sup>	P
Reakcióidő, (SD)				
Negatív	413.2 (53.7)	410.9 (70.0)	0.23	0.6324
Neutrális	405.8 (53.2)	399.5 (66.0)	0.07	0.7932
Pozitív	409.3 (48.3)	404.7 (68.6)	0.11	0.7472
Gátlási hiba (%), (SD)				
Negatív	23.6 (17.9)	40.07 (17.9)	5.00	0.0316*
Neutrális	21.7 (15.8)	41.1 (16.2)	9.46	0.0040*
Pozitív	30.4 (21.1)	40.7 (17.1)	1.52	0.2251

#### 4.3.3. Hibázáshoz kötött kiváltott válasz aktivitás

A hibázáshoz kötött kiváltott válaszok- így az ERN és Pe is - hasonló morfológiájú hullámként jelentek meg a két vizsgálati csoportban.

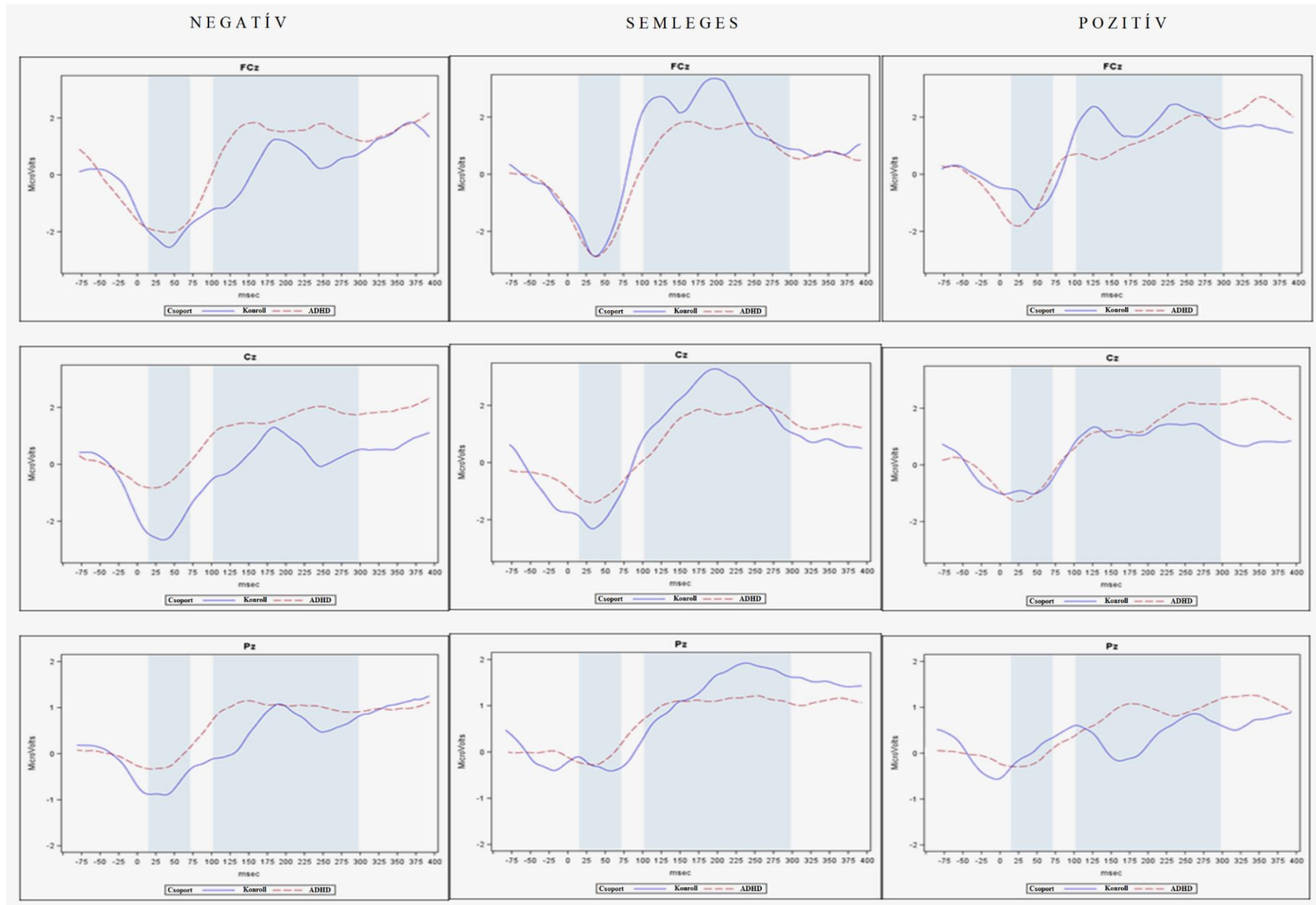
Az ERN amplitúdó vizsgálatokor negatív valenciájú ingerekre vonatkozóan szignifikánsan alacsonyabb ERN amplitúdót detektáltunk a betegcsoportban az FCz, Cz és Pz elektródákon (FCz  $F=14.15$ ,  $p=0.0013$ ; Cz  $F=288.74$ ,  $p<0.0001$ ; Pz  $F=75.65$ ,  $p<0.0001$ ). Pozitív valencia esetén a két csoport statisztikailag nem különbözött. Neutrális helyzetben a Cz elektródán volt megfigyelhető szignifikáns ERN amplitúdó különbség ( $F=12.17$ ,  $p=0.0028$ ), a betegcsoport alacsonyabb amplitúdó értékével.

A Pe komponens elemzése során a neutrális ingerekhez kötődő hibázás során azonosítottunk szignifikáns csoportkülönbséget az FCz, Cz és Pz elektródák felett (FCz  $F=54.81$ ,  $p<0.0001$ ; Cz  $F=109.29$ ,  $p<0.0001$ ; Pz  $F=86.26$ ,  $p<0.0001$ ). Érzelmi tartalmú (pozitív és negatív valenciájú) stimulus helyzetben a komponens amplitúdója nem különbözött szignifikánsan a két csoport között. 6. ábránk a neutrális, pozitív és negatív ingerhelyzetben azonosított ERN és Pe komponenseket szemlélteti a vizsgált kiváltott válaszok szempontjából releváns frontális, centrális és parietális lokalizáció bontásában. Az árnyékolt területek a hibázást követő kiváltott válaszok időablakát emelik ki (ERN

esetében tévesztést követően 20-70 ms, Pe esetében pedig 100-300 ms). A 7. táblázatban eredményeinket számszerűen mutatjuk be.

7. táblázat. A hibázáshoz kötött kiváltott válasz (ERN és Pe komponensek) aktivitásának amplitúdója lokalizáció (FCz, Cz és Pz elektróda) és érzelmi valencia szerinti bontásban, a csoport különbségek feltüntetésével.

Kiváltott válasz komponens	Csatorna	Hibázáshoz kötött aktivitás amplitúdója $\mu\text{V}$ (S.E.)		Csoport különbség	
		Kontroll	ADHD	F-statisztika	P-érték
ERN	FCz				
	Negatív	-2.8 (0.2)	-2.2 (0.1)	14.15	0.0013*
	Neutrális	-1.5 (1.4)	-1.7 (0.9)	0.01	0.9116
	Pozitív	-1.3 (1.1)	-1.6 (0.8)	0.06	0.8098
	Cz				
	Negatív	-3.0 (0.1)	-0.5 (0.1)	288.74	<0.0001*
	Neutrális	-0.8 (0.1)	-0.4 (0.1)	12.17	0.0028*
	Pozitív	-1.1 (0.7)	-1.15 (0.5)	0.00	0.9464
	Pz				
	Negatív	-1.1 (0.1)	-0.4 (0.0)	75.65	<0.0001*
	Neutrális	-0.2 (0.3)	-0.1 (0.2)	0.08	0.7806
	Pozitív	0.1 (0.4)	-0.2 (0.3)	0.44	0.5086
Pe	FCz				
	Negatív	-0.1 (0.9)	1.0 (0.7)	1.29	0.2568
	Neutrális	2.9 (0.1)	2.0 (0.1)	54.81	<0.0001*
	Pozitív	1.4 (0.9)	1.0 (0.7)	0.17	0.6835
	Cz				
	Negatív	1.2 (0.7)	1.8 (0.7)	0.54	0.4609
	Neutrális	3.1 (0.1)	2.2 (0.1)	109.29	<0.0001*
	Pozitív	1.2 (0.7)	1.6 (0.5)	0.25	0.6163
	Pz				
	Negatív	0.8 (0.5)	1.1 (0.3)	0.28	0.5964
	Neutrális	1.7 (0.0)	1.3 (0.0)	86.26	<0.0001*
	Pozitív	0.4 (0.5)	0.9 (0.3)	0.80	0.3721





7. ábra. (ld. 56. oldal) A negatív, semleges (neutrális) és pozitív ingerhelyzetben azonosított kiváltott válaszok a vizsgált potenciálok (ERN és Pe) szempontjából releváns frontális (Fcz), centrális (Cz) és parietális (Pz) elektróda lokalizáció szerinti bontásában. Az árnyékolt terület a motoros válaszadást követő 20-70 ms tartományt (ERN), továbbá 100-300 ms tartományt (Pe) jelöli. Kék jelölés: kontroll csoport, piros jelölés: ADHD csoport.

#### 4.3.4. A tüneti súlyosság és a kiváltott válasz aktivitás összefüggése az ADHD-s csoportban

További elemzésünk során azt vizsgáltuk, vajon a CAARS teszt tüneti dimenziói hogyan függenek össze a kiváltott válaszok amplitúdójának nagyságával. Asszociációs összefüggés az FCz elektródán mért ERN aktivitás és a CAARS impulzivitási tünetsúlyossága, továbbá a Cz elektróda felett mért ERN aktivitás és a CAARS hiperaktivitási tünetsúlyossága között igazolódott. Az összefüggés irányát tekintve meglepő eredmény, hogy az impulzivitási tünetek súlyossága és az ERN amplitúdó nagysága között pozitív asszociáció mutatkozott, tehát a betegcsoporton belül az impulzívabb személyek a kontroll csoporthoz jobban hasonlító, nagyobb ERN amplitúdóval voltak jellemezhetőek a kevésbé impulzív ADHD-s személyekkel összehasonlítva. A magasabb CAARS hiperaktivitás pontszám ezzel ellentétes módon, csökkent ERN amplitúdóval társult. A Pe amplitúdójának nagysága és a CAARS alapján jellemzett tünetsúlyosság között nem találtunk asszociációs összefüggést. Számszerű eredményeinket a 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat. A CAARS tüneti domének és az ERN és Pe összefüggése az ADHD csoportban.

ERP, Érzelmi kondíció	Kovariáns	FCz elektróda			
		$\mu$ v (S.E.)		Különbség	
		Alsó érték	Felső érték	F-statisztika	P-érték
ERN, Negatív					
	Hiperaktivitás	-2.5 (0.5)	-1.4 (1.2)	0.78	0.3777
	Figyelemzavar	-2.5 (0.5)	-1.4 (1.5)	0.61	0.4333
	Impulzivitás	-2.5 (0.5)	-5.0 (1.3)	4.07	<b>0.0438*</b>
	Problémák az önképpel	0.0 (1.3)	4.0 (3.6)	3.08	0.0793
Pe, Neutrális					
	Hiperaktivitás	1.8 (0.7)	3.7 (1.6)	1.28	0.2579
	Figyelemzavar	2.6 (0.7)	0.4 (1.8)	1.38	0.2399
	Impulzivitás	2.1 (0.7)	0.1 (1.8)	1.40	0.2368
	Problémák az önképpel	3.2 (1.5)	5.3 (4.3)	0.53	0.4687
		Cz elektróda			
		$\mu$ v (S.E.)		Különbség	
		Alsó érték <sup>b</sup>	Felső érték <sup>b</sup>	F-statisztika	P-érték
ERN, Negatív					
	Hiperaktivitás	-1.5 (0.6)	2.9 (2.3)	4.69	<b>0.0306*</b>
	Figyelemzavar	-1.0 (0.7)	-1.6 (1.4)	0.16	0.6933
	Impulzivitás	-1.1 (0.7)	-3.5 (1.2)	3.78	0.0523
	Problémák az önképpel	0.4 (1.3)	3.2 (3.3)	1.72	0.1898
Pe, Neutrális					
	Hiperaktivitás	2.8 (0.6)	5.3 (1.8)	2.52	0.1127
	Figyelemzavar	2.9 (0.6)	4.0 (1.4)	0.65	0.4189
	Impulzivitás	3.1 (0.7)	3.0 (1.3)	0.01	0.9246
	Problémák az önképpel	2.3 (1.1)	0.6 (2.9)	0.72	0.3962

ERP, Érzelmi kondíció	Kovariáns	Pz elektróda		Különbség	
		$\mu$ v (S.E.)		F-statisztika	P-érték
		Alsó érték <sup>b</sup>	Felső érték <sup>b</sup>		
<hr/>					
ERN, Negatív					
	Hiperaktivitás	-0.8 (0.2)	-0.1 (0.6)	1.61	0.2050
	Figyelemzavar	-0.8 (0.2)	-0.3 (0.6)	0.63	0.4263
	Impulzivitás	-0.7 (0.2)	-1.8 (0.6)	3.79	0.0518
	Problémák az önképpel	-0.4 (0.5)	0.2 (1.5)	0.35	0.5550
Pe, Neutrális					
	Hiperaktivitás	1.4 (0.2)	1.6 (0.6)	0.11	0.7398
	Figyelemzavar	1.5 (0.3)	1.2 (0.6)	0.29	0.5888
	Impulzivitás	1.4 (0.2)	1.1 (0.6)	0.27	0.6016
	Problémák az önképpel	1.3 (0.5)	1.2 (1.5)	0.02	0.8974

---

## 5. MEGBESZÉLÉS

Az alábbiakban a meta-analízisünk alapján nyert-, illetve a saját vizsgálati mintából származó PES-ra vonatkozó eredmények értelmezését közös alfejezetben tárgyaljuk. Harmadik, elektrofiziológiai hangsúlyú vizsgálatunk eredményeinek kontextusba helyezését ezt követően ismertetem.

### 5.1. Az első és második vizsgálat megbeszélése

A kognitív folyamatok és a viselkedés szabályozásának (self-regulation) nehézsége, továbbá a csökkent adaptációs készség ADHD-ra jellemző eltérések, melyek a funkcionalitást jelentősen befolyásolják. A károsodások neuropszichológiai vizsgálatokkal történő megragadása folyamatos kutatói törekvés. Az irodalomban számos közlemény foglalkozik az átlagos reakcióidő, reakcióidő variabilitás illetve hibázási szám eltéréseinek vizsgálatával, azonban az elmúlt évtizedben – elsősorban a hibázáshoz kötött kiváltott válaszokkal foglalkozó kutatási munkákban- a hibázást követő reakcióidő lassulást (PES) többnyire kiegészítő adatként tüntetik fel. Figyelembe véve a PES jelenség háttérében álló hipotéziseket és annak önszabályozási illetve adaptációs mutatóként való értelmezését (210,211), érdeklődésünk a PES vizsgálata felé fordult. Ismereteink szerint első vizsgálatunk a PES-re vonatkozó irodalmi eredmények első meta-analízise ADHD-ban. Második vizsgálatunkban klinikánk Felnőttkori ADHD Ambulanciáján gondozott betegek bevonásával vizsgáltuk a mutatót.

#### 5.1.1. A meta-analízis során nyert eredmények megbeszélése

##### 5.1.1.1. A PES eltérései az ADHD csoportban és a PES hatáserőssége

Meta-regressziós analízisünk alapján az ADHD-s személyek és a kontroll személyek szignifikánsan különböznek a tévesztéses hibázást követő reakcióidő lassulás

mértékében. Az ADHD-s csoportban is megfigyelhető volt lassulás, de kisebb mértékű, mint a kontroll csoportban.

Vizsgálatunk egyik célja az volt, hogy a jelenleg rendelkezésre álló papír-ceruza tesztek illetve a folyamatos teljesítmény teszt mutatók hatáserősségével összehasonlítva jellemezzük a PES hatáserősségét. Az eddigi eredmények alapján (92) a papír-ceruza tesztek közül a legmagasabb hatáserősség a megosztott vizuális figyelmet mérő Trail Making B tesztet jellemezte (Cohen  $d = -0.72$ ), a Stroop teszt hatáserőssége a közepes tartományba (Stroop Colour and Word Test Cohen  $d = -0.47$ ) esett. A folyamatos teljesítmény teszt során azonosított viselkedéses márkerek közül a tévesztéses és kihagyásos hibaszám szintén közepes hatáserősséggel volt jellemezhető (Cohen  $d = -0.61$  és Cohen  $d = -0.49$ ). Meta-regressziós eredményünk szerint a PES az utóbb említett mutatókhoz hasonlóan, a közepes hatáserősségi tartományban helyezhető el (Cohen  $d = 0,42$ ).

#### 5.1.1.2. A PES demográfiai változókkal (életkorral és nemmel) való összefüggése

Figyelembe véve, hogy meta-analízisünkbe gyermek- és felnőttkori vizsgálatokat is bevontunk, felmerült a kérdés, hogy az életkor vajon befolyásolja-e a PES nagyságát illetve a csoportok közötti különbséget.

A hibázást követő reakcióidő lassulást már három éves gyermekeknél is azonosították, korukhoz illeszkedő kontrollokhoz képest, nem számítógépes go/no-go feladatban (212). A rendelkezésre álló, egészséges személyek vizsgálatán alapuló irodalmi adatok (84,136,213) azt valószínűsítik, hogy a jelenség már fiatal korban azonosítható és a lassulás mértéke a kor előrehaladtával nem változik érdemben. Ez eredményünkkel összecseng, mivel elemzésünk során a szignifikáns PES különbség a korra való korrekciót követően is fennmaradt. Tekintettel azonban egyes ezzel ellentétes irodalmi eredményekre (214,215), továbbá a meta-analízisünk mintáját jellemző (döntően a gyermek- és serdülőkori éveket átfogó) életkori tartományra, a PES életkorfüggő változását illetően további vizsgálatok szükségesek mind egészséges, mind ADHD-s betegcsoportokon.

A nem tekintetében sem találtunk összefüggést a PES-re vonatkozóan sem az ADHD-s-, sem a kontroll csoportban. Korábban Li és mtsai. (216) vizsgálták a nem és a

PES összefüggését egészséges személyeken, eredményünkkel egyezően a vizsgálatban nem mutatkozott statisztikailag jelentős eltérés nők és férfiak PES időtartama között. Tudomásunk szerint ADHD-s betegcsoporton még nem történt hasonló vizsgálat.

#### 5.1.1.3. A PES feladat változókkal való összefüggése

##### *Az interstimulus intervallum (ISI) jelentősége*

Az interstimulus intervallum vonatkozásában eredményeink egy markáns különbségre hívták fel a figyelmet: míg a kontroll csoport hibázást követő lassulása hosszabb ISI mellett növekedett, ez az összefüggés az ADHD-s csoportban hiányzott. Amennyiben csak a (2500 ms-nál) hosszabb ISI-t alkalmazó vizsgálatokra korlátozva számoltuk a hatásereőséget, az jelentősen növekedett, a közepes tartomány felső részére tolódott.

A jelenség egyik lehetséges magyarázata az ADHD-s csoportra jellemző magasabb impulzivitás, mely több jellemzőt foglal magába: a fokozott újdonságkeresést, stimulációkeresést, csökkent monotonitás tűrést, fokozott unalomérzést (217,218). Mindezen jellemzők miatt az ADHD-s személyek hajlamosak rá, hogy idő előtt adjanak választ ahelyett, hogy további időt fektetnének a hibafeldolgozás- és egy adaptívabb válaszstratégia kialakítására (161). További lehetséges magyarázat, hogy az ADHD-ban hosszabb ISI mellett észlelt csökkent PES a károsodott időérzékelési zavarral hozható összefüggésbe, mely az adaptív kontroll mechanizmusokat kihívás elé állítja, azok hatékonyságát csökkenti. Az időérzékelési- és idő-reprodukálási nehézség ADHD-ban gyakran vizsgált jelenség és a megfigyelések szerint az ADHD-s személyek teljesítménycsökkenése hosszabb interstimulus idő alkalmazásakor fokozottabban érvényesül (219,220).

##### *Egyéb feladat változók hatása a PES-ra*

A bevont vizsgálatok többségében választásos reakcióidő feladatot alkalmaztak. Megfigyelésünk, hogy go/no-go feladatokban, továbbá a „stop” ingert tartalmazó feladatokban a lassulás jelentősebb. Másként fogalmazva, hosszabb a PES, ha a hibázás

a motoros gátlás nehézségéből fakad, és kisebb, amennyiben tévesztésről van szó (a válaszadó rossz gombot nyom meg). Figyelembe véve, hogy az ADHD hátterét magyarázó pszichológiai elméletek jelentős részében kiemelten hangsúlyozzák a gátlási nehézség szerepét ADHD-ban, a PES tekintetében is jelentősebb különbség várható a kontroll csoporthoz képest olyan feladatokban, melyekben az ismétlődés-jellegű motoros válaszadás felfüggesztése a cél.

Az ADHD-s személyek fokozottabban függenek a stimulus percepciók jellemzőitől, illetve az irreleváns ingert nehezebben tudják figyelmen kívül hagyni (221-223). A feladat nehézsége szempontjából a két csoport nem különbözött szignifikánsan, a vártak megfelelően az ADHD-s és kontroll csoport résztvevői is lassabban adtak választ hibázást követően, amennyiben a feladat összetettebb, nehezebb volt.

A fenntartott- és fókuszált figyelem zavara (28), továbbá az éberségi állapot hullámzása (224) miatt a feladat hosszúságának és a PES összefüggésének vizsgálata mindenképpen figyelmet érdemel. Meta-analízisünkben erre korlátozottan nyílt lehetőség, mivel a bevont vizsgálatokban sok esetben rövid szünetet tartottak az egymást követő feladatblokkok között. Elemzésünk során a PES és a feladat hosszúsága között nem találtunk összefüggést.

#### 5.1.1.4. A vizsgálat korlátai

Vizsgálatunk legfőbb korlátai a bevont vizsgálatok heterogenitására vezethetők vissza. A vizsgálatok esetszáma alacsony volt, a kontroll csoport illesztése nem volt egységes, néhány vizsgálatban a két csoport között szignifikáns nem- és IQ különbség volt. A bevont mintánkra jellemző a férfi nem túlsúlya, az ADHD-s személyek többsége a kombinált altípusba tartozott. További korlátozó tényező, hogy az irodalomban a PES számítása nem egységes.

#### 5.1.1.5. A meta-analízis megjelenése óta közölt eredmények

Áttekintésünk alapján meta-analízisünk óta három gyermekkori- és egy felnőttkori ADHD vizsgálatban közöltek PES-re vonatkozó eredményt. Berwid és mtsai. (225) iskolaérettség előtti korú gyermekeket vizsgáltak. Az ADHD-s csoportban a hibázási

szám szignifikánsan magasabb-, a PES szignifikánsan rövidebb volt. Plessen és mtsai. (226) 8-12 éves ADHD-s gyermekek hibázáshoz kötött fMRI illetve BOLD aktivitásának vizsgálatát célzó kutatásukban nem találtak PES különbséget a kontroll csoporthoz képest. A szerzők ezt az fMRI szempontjából optimális, azonban a PES szempontjából túl hosszú, 5 másodperces stimulus gyakorisági idővel magyarázták. A vizsgálat figyelemre méltó eredménye, hogy az fMRI aktivitás ugyanakkor különbözött a csoportok között, a helyes és helytelen választ követő motoros hálózati aktivitás az ADHD-s betegekben szignifikánsan kevésbé tért el egymástól, ezt a szerzők a hibázást követő csökkent adaptációval magyarázták. Sokhadze és mtsai. (179) 9-17 éves gyermekeket vizsgáltak és a hibázást követő helyes válasz reakcióidejét elemezve azt a kontroll csoporthoz képest számszerűen kisebbnek találták, a csoportkülönbség a szignifikancia szintje alatt maradt. A reakcióidő variabilitás az ADHD-s csoportban a hibázást követő helyes válasz reakcióidejére vonatkozóan is igen kifejezett volt. A felnőttkori vizsgálat Mohamed és mtsai. (227) nevéhez fűződik. A vizsgálati személyek egyetemisták voltak, a CAARS teszt (201) ADHD-index mutatóját alapul véve alakítottak ki egy alacsony és magas tünetsúlyosságú csoportot. A magas ADHD tünetsúlyossággal jellemzett csoportból 15 személynek volt felnőttkori-, 4 személynek pedig gyermekkori ADHD diagnózisa. A kutatásban alkalmazott vizsgálati paradigma meta-analízisünk szempontjából is igen releváns, ugyanis a választásos reakcióidő feladatot lassú (2000 ms-os) és hosszú (4200 ms-os) interstimulus idővel jellemzett kondícióban is vizsgálták a PES-t. Eredményük meta-analízisünkével egybehangzik: míg rövid interstimulus idő esetében a két csoport nem különbözött, hosszú ISI esetén a magasabb ADHD tünetsúlyossággal jellemzett csoport hibázást követő reakcióidő lassulása szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoporthoz képest.

#### 5.1.2. A hibázást követő reakcióidő lassulás felnőttkori ADHD-s mintán

Második vizsgálatunk során felnőttkori ADHD-s betegcsoporton vizsgáltuk a hibázást követő reakcióidő lassulás eltéréseit. A kontroll csoportban hosszabb hibázást követő lassulást figyeltünk meg, ugyanakkor az eredmény a szignifikancia szintjét nem érte el.



Vizsgálati paradigmánkban viszonylag rövid interstimulus időt alkalmaztunk figyelembe véve, hogy az automatikus, repetitív motoros gátlás abban az esetben nehezebb, amennyiben a stimulusok- és a következményes gombnyomás viszonylag gyors egymásutánosságban követik egymást. Ez valóban szignifikánsabb magasabb hibázási számot eredményezett az ADHD-s csoportban. Az, hogy a PES különbség, amely az elméletileg elvárt irányba mutatott nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét, részben azzal magyarázható, hogy az alkalmazott gyors inger-válasz mintázat valószínűleg a PES szempontjából nem volt optimális. Fontos ugyanakkor kiemelni, hogy vizsgálatunkban a PES csoportkülönbség a meta-analízis eredményével azonos nagyságrendű, mely a vizsgálat statisztikai erejének hiányára hívja fel a figyelmet.

A rendelkezésre álló adoleszcens- és felnőttkori PES vizsgálatok többségében vagy nem találtak érdemi különbséget az ADHD-s és kontroll csoport között (162,175,193), vagy bár csökkent lassulás jellemezte az ADHD-s csoportot, a különbség a szignifikancia szintje alatt maradt (163). Herrmann és mtsai. korábbiakban említett vizsgálata külön említést érdemel, mivel a PES-t is egy fiatalabb- és egy idősebb ADHD-s és illesztett kontroll csoporton is vizsgálták. A fiatal ADHD-s csoport szignifikánsan rövidebb PES értékét írták le a korban illesztett kontroll csoporthoz képest. Az idősebb ADHD-s csoport reakcióidő lassulása is kisebb volt, mint a korban illesztett kontroll csoporté, azonban az nem érte el a szignifikancia szintjét. Az alkalmazott paradigmában az ingerek között rövidebb (1875-2375 ms-os) időablakot hagytak. A vizsgálat megerősíti az eddigi eredményeket, miszerint egészséges személyekben a hibázást követő lassulás a kor előrehaladtával nem változik, ugyanakkor a szerzők ettől eltérő jelenséget írtak le ADHD-ban. Nevezetesen, a fiatal ADHD-s csoport PES-ja az idősebb ADHD-s csoporttal való összehasonlítás során is szignifikánsan rövidebbnek bizonyult.

#### 5.1.2.1. A kapcsolódó kutatás kiváltott válasz eredményeinek rövid bemutatása

Disszertációnak közvetlenül nem témája második kutatásunk elektrofiziológiai forráslokalizációs eredményeinek tárgyalása, azonban tekintettel arra, hogy a hibázást kísérő aktivitás változást is vizsgáltuk, az erre vonatkozó eredmények a jelen disszertációban bemutatott eredmények értelmezéséhez jelentősen hozzájárulnak.

A vizsgálat újszerűsége, hogy a hibázáshoz kötött komponensek szempontjából jelentős (frontocentrális és centroparietális) régiókon túl további régiók aktivitásváltozásait is elemeztük. Az öt skalp régiót (frontális, centrális, temporális, parietális és occipitális), lateralitás szerint (jobb, bal és középvonali), és középvonalhoz viszonyított távolság (laterális/mediális) alapján tovább bontottuk.

Megfigyelésünk szerint az ADHD-s csoportban mind az ERN, mind a Pe amplitúdója szignifikánsan kisebb volt a kontroll csoportéhoz képest. Az ERN időablakában (20-180 ms) jelentős negatív kitérés volt megfigyelhető a frontocentrális területek felett, különösen a középvonalban, míg pozitív kitérés mutatkozott a temporoparietális és centrális régiókban, jobb oldali lateralizációval. A Pe esetében a középvonali frontocentrális régióban jobb oldali lateralizációval láttunk kifejezett pozitív kitérést, a jobb oldali temporo-parietális és posterior frontális régiókban pedig negatív kitérést detektáltunk a releváns (100-300 ms-os) időablakban. A csoportok összehasonlításakor bár több régióban is szignifikáns ERN amplitúdó csökkenést találtunk az ADHD-s csoportban, a különbség a frontocentrális régióban (az Fz és FCz elektródákon) volt a legkifejezettebb, mely az ERN komponens típusos vizsgálati helye. A Pe komponens amplitúdója szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a betegcsoportban a jobb dorsolaterális és középvonali frontális, centrális középvonali és jobb és a középvonali posterior parietális régiókban.

A 256 csatornán rögzített elektrofiziológiai adatokon az ERN és Pe komponensek eredetének lokalizációját célozva LORETA eljárás alapuló Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) (228) modell módszerrel végeztünk forrásanalízist, mely alapján mindkét komponensre vonatkozóan azonosítható volt a cinguláris kéreg, mint neurális forrás mind az ADHD-s, mind a kontroll csoportban. A jobb insuláris kéreggel ezzel szemben csak a kontroll csoportban sikerült azonosítani forrásként, az ADHD csoportban nem. Ennek egy lehetséges magyarázata, hogy a hibázás egy váratlan, „kiemelkedő” (száliens) esemény, így a hibafeldolgozásban szerepet játszó struktúrák mellett a szalientia értékelés szempontjából releváns területek – így az insula- aktivitásfokozódását is magával vonja. A két rendszer (hibamonitorozásért felelős területek és szalientia-feldolgozással összefüggő régiók) egyidejű aktivációját fMRI vizsgálattal is igazolták (229,230), a csoportok közötti eltérő aktivitás pedig egybecseng az ADHD-s betegek esetében leírt csökkent insuláris

térfogattal. Fontos továbbá kiemelni, hogy az insulának az érzelemfeldolgozásban is jelentős szerepe van, így az alkalmazott paradigmánkban alapvetően magasabb aktivációs szint volt várható.

A kiváltott válaszokat emocionális valencia szerinti bontásban (pozitív, negatív és semleges ingerhelyzetre vonatkozóan) az alacsony hibázási szám miatt nem tudtuk elemezni. Harmadik vizsgálatunkban éppen ezért az emocionális tartalom hibafeldolgozásra gyakorolt hatását vizsgáltuk, melyet az alábbiakban részletezek.

## 5.2. A harmadik vizsgálat megbeszélése

Kutatásunkban gátlási (komissziós) hibázást követően vizsgáltuk a hibázást és a hibafeldolgozást kísérő elektrofiziológiai változásokat. Arra kerestünk választ, hogy a stimulus érzelmi tartalma hogyan befolyásolja a hibafeldolgozás folyamatát az egészséges- és a felnőttkori ADHD csoportban. Tudomásunk szerint erre vonatkozó eredmény az irodalomban nem áll rendelkezésre, így ezt a hiányt szeretnénk volna pótolni.

### 5.2.1. Viselkedéses eredményeink kontextusba helyezése

Vizsgálatunk során a felnőttkori ADHD-s csoport és a kontroll csoport átlagos reakcióideje nem különbözött szignifikánsan. Eredményünk a gyermekkori-, és felnőttkori vizsgálatok túlnyomó többségével egybehangzik (162,175,231), és arra hívja fel a figyelmet, hogy az ADHD-ra jellemző válaszmintázat az impulzivitással összefüggésbe hozható gyorsabb válaszadáson túl/illetve a mellett egy lényegesen összetettebb szabályozási nehézséget tükröz.

A hibázási arány tekintetében az irodalmi adatok korlátozottak, csak neutrális ingerhelyzetre vonatkozó információk állnak rendelkezésre. Vizsgálatunkban a semleges valenciájú, érzelmi tartalmat nem hordozó stimulus esetében az ADHD-s csoport szignifikánsan többet hibázott, mely az eddigi eredményekkel egybehangzik (232-234). Ennek hátterében a fókuszált és fenntartott figyelem zavara, a válaszgátlási nehézség valószínűsíthető.

A pozitív és negatív érzelmi tartalmú stimulusok tekintetében elmondható, hogy az ADHD-s csoport bár mindkét esetben többet hibázott, a szignifikancia szintjét elérő teljesítménykülönbség csak negatív valenciájú képek esetében volt igazolható.

Az emocionális információ feldolgozásával foglalkozó közlemények egybehangzóak azzal kapcsolatban, hogy az érzelmi tartalmú stimulus a kognitív folyamatokban jelentős disztraktorként jelenik meg azáltal, hogy megragadja a figyelmet és elvonja a feladat szempontjából releváns információról (235). Wiswede és mtsai. (236) vizsgálatukban egészséges kontroll személyeket vizsgáltak, az alkalmazott paradigmában a válaszadást meghatározó stimulusok előtt rövid ideig érzelmi tartalmú képeket jelenítettek meg a képernyőn. Megfigyelésük szerint a résztvevők szignifikánsan lassabban válaszoltak, ha a célingert megelőzően negatív kép jelent meg. A hibázási szám nem függött a valenciától. Ez arra utal, hogy a felnőttkori ADHD-ra jellemző figyelmi és gátlási deficit érzelmi stimulus esetében méginkább kiütözik, továbbá azt jelzi, hogy a negatív érzelmi tartalom feldolgozása, illetve adott esetben figyelmen kívül hagyása nagyobb terhet ró az információfeldolgozásra és több időt igényel. Vizsgálatunkban a betegek bár nem különböztek a kontroll csoporttól az átlagos reakcióidő vonatkozásában, de szignifikánsan több hibát vétettek, mely összességében arra utal, hogy negatív érzelmi tartalmú ingerek esetében a gátlási nehézség tovább fokozódik, negatív érzelmi hatás mellett az ADHD-s személyek szabályozási sérülékenysége növekszik.

## 5.2.2. A hibázáshoz kötött ERN és Pe komponensek változásai felnőttkori ADHD-ban

### 5.2.2.1. Az ERN változásai semleges és emocionális ingerhelyzetben és a tüneti dimenziókkal való összefüggése

A betegcsoportban az ERN amplitúdójának szignifikáns redukcióját észleltük negatív valencia esetén, míg pozitív stimulust követő hibázáskor az ERN amplitúdója nem különbözött a két csoportban. Neutrális stimulusra vonatkozóan amplitúdó redukció csak centrális lokalizációban (Cz elektródán) volt detektálható.

A felnőttkori ADHD irodalomban közölt hibázáshoz kötött kiváltott válasz adatok a viselkedéses adatokhoz hasonlóan szintén a neutrális ingerhelyzetre vonatkozó

eredményekre korlátozódtak. Az eddig közölt adolescens és felnőttkori ADHD vizsgálatok közül négy vizsgálatban (36,162,175,193) nem igazoltak amplitúdó különbséget a kontroll csoporthoz képest, míg három vizsgálatban (163-165) az ERN amplitúdójának szignifikáns redukcióját írták le. Fontos azonban kiemelni, hogy a vizsgálatok többségében az ERN amplitúdója kisebb volt az ADHD-s betegcsoportban, mely a közleményeket összegző meta-analízisben (166) a szignifikanciát elérő különbséget eredményezett.

Felmerül a kérdés, hogy a negatív valenciájú ingerhez társuló ERN miért különbözik a két csoportban. Wiswede és mtsai. (236) fent említett vizsgálatukban azt találták, hogy egészséges kontroll személyeknél negatív képi stimulust követően az ERN amplitúdójának nagysága szignifikánsan nagyobb volt a neutrális és pozitív stimulusokhoz viszonyítva. A kutatásban emocionális ingerként IAPS képeket mutattak be egy neutrális ingereket tartalmazó választásos reakcióidő feladat céljainak megelőzően. Az eredmény a negatív tartalom preferenciájának elméletével (237,238) egybehangzik, mely szerint az információfeldolgozást alapvetően a negatív tartalom előnyben részesítése jellemzi, ennek hátterében evolúciós előnyt feltételeznek.

Eredményünk egyik lehetséges magyarázata, hogy ez a jelenség csökkent, vagy hiányzik a felnőttkori ADHD-s betegeknek. Mint ahogy 7. táblázatunk szemlélteti, a fent említett tendencia a kontroll csoportban megfigyelhető, az ADHD-s csoportban viszont hiányzik. Feltételezésünk szerint az ADHD-s betegek jellemző negatív érzelmi ingerre való csökkent szenzitivitás miatt a hibázás ténye nem kap különös hangsúlyt, a pozitív és neutrális érzelmi tartalomhoz hasonló automatikus hibadetekciós aktivitással társul. Eredményünk arra utal, hogy a negatív ingerekre vonatkozóan a korai hibamonitorozás érzékenyebb és az ADHD-s személyek hibafeldolgozási károsodása kifejezettebbé válik.

Egy további, kiegészítő alternatív magyarázat, hogy a negatív stimulus a pozitív és neutrális ingernél jobban megragadja a figyelmet és a releváns ingerről az emocionális (irreleváns) tartalomra téríti, mely az ADHD-ra jellemző figyelmi disztraktibilitást tovább fokozza, a hiba kevésbé tudatosul és kisebb ERN aktivitást eredményez.

Érdekes eredmény, hogy az impulzivitási tünetek súlyossága a negatív érzelmi töltetű ingerek esetében pozitív összefüggésben állt a frontocentrális régióban mért ERN amplitúdó nagyságával, ami arra utal, hogy az impulzivitás/emocionális labilitás a korai

hibafeldolgozás szempontjából „kedvező tünet”, ADHD-s személyeknél a feldolgozási folyamatot facilitálja. A hiperaktivitás -mely klinikailag szinte minden esetben az impulzivitás „társtünete”- ezzel ellentétesen, negatív irányú összefüggést mutat az ERN amplitúdóval az ADHD-s csoportban.

#### 5.2.2.2. A Pe változásai semleges és emocionális ingerhelyzetben és a tüneti dimenziókkal való összefüggése

Vizsgálatunkban az ADHD-s csoportot szignifikánsan alacsonyabb Pe amplitúdó jellemezte a kontrollcsoportéhoz képest, míg emocionális ingerhelyzethez kötődően nem találtunk különbséget a csoportok között.

Noha a gyermekkori ADHD irodalomban az egészséges kontroll személyekhez képest csökkent Pe amplitúdó meglehetősen konzisztens eredmény (161,177,178,180), a felnőttkori ADHD vizsgálatok eredményei e vonatkozásban kevésbé egységesek (166). Wiersema és mtsai. vizuális go/no go helyzetben 23 felnőttkori ADHD-s beteget vizsgáltak és a szignifikáns Pe amplitúdó redukciót írtak le a kontrollcsoportéhoz képest. Az ASRS és WURS skálák segítségével felmért tüneti súlyosság negatívan korrelált a Pe amplitúdójának nagyságával. A vizsgálatban a két csoport viselkedési eredményei (átlagos reakcióidő, reakcióidő variabilitás és PES) nem különböztek szignifikánsan. Hermann és mtsai. előbbiekben ismertetett kutatásukban az ADHD-s vizsgálati csoportjukat kettéosztották egy fiatalabb (átlagéletkor: 25.2, SD:4.4) és egy idősebb (átlag életkor: 40.9, SD: 6.8) ADHD csoportra, mindkettőhöz kontroll csoportot illesztve. Érdekes eredmény, hogy míg a tévesztési hibák aránya csak a fiatal ADHD-s csoportban volt magasabb a korban illesztett kontroll csoportéhoz képest, addig Pe redukció mind a fiatalabb, mind az idősebb ADHD-s csoportban igazolható volt.

Vizsgálatunkban a Pe amplitúdója nem különbözött szignifikánsan a két csoportban, amennyiben a bemutatott stimulus pozitív vagy negatív érzelmi tartalmat hordozott. Ennek lehetséges magyarázata, hogy az emocionális inger csökkenti a feladat monotonitását, nagyobb újdonságélményt nyújt. Semleges érzelmi tartalmú képek esetében ez a hatás nem tud érvényesülni, a feladatvégzéshez szükséges optimális energiaszint csökkenése a hibázás tudatosulására is negatívan hat, így kifejezettebbé válik a késői, tudatos hibafeldolgozás deficije.

### 5.2.2.3. Vizsgálatunk korlátai

Vizsgálatunk limitációja a kontroll személyek alacsony száma. Ennek háttérében az állt, hogy monoton, egyszerű feladathelyzet kialakítására törekedtünk, figyelembe véve, hogy az impulzivitási nehézség ilyen helyzetben érvényesül a legjobban illetve a figyelmi fókusz tartása is ebben az esetben a legnehezebb az ADHD-s személyeknek. Így, az ADHD-ban ismert nehézségekhez igazodóan kialakított feladathelyzet a kontroll személyek számára túl egyszerűnek bizonyult és az alacsony hibázási szám miatt néhány esetben az elektrofiziológiai adatelemzést nem tette lehetővé, és ezen kontrollokat a vizsgálatba nem vontuk be. További limitáció, hogy a részt vevő ADHD-s betegek egy része stimuláns terápiában részesült. Mivel a stimuláns medikáció a kiváltott válasz komponensekre is bizonyítottan hatással van (239), a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan ezt a vizsgálat előtti gyógyszeres kezelés felfüggesztésével kívántuk kiküszöbölni. Fontos ugyanakkor figyelembe venni, hogy erre vonatkozóan igen kevés vizsgálati eredmény áll rendelkezésre, a gyógyszermentesség idejére vonatkozóan a kutatások meglehetősen heterogén módszertant követnek. A továbbiakban ezen hatások további vizsgálata szükséges az egységes vizsgálati metódusok kialakítása érdekében.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

A célkitűzéseinkben megfogalmazott kérdéseinkre az elvégzett vizsgálatok alapján az alábbi válaszokat fogalmaztuk meg:

### *Első vizsgálat*

1. Meta-analízisünkbe gyermek- és felnőttkori ADHD-val foglalkozó vizsgálatokat vontunk be. Eredményünk alapján ADHD-ban csökkent hibázást követő reakcióidő lassulás (PES) észlelhető a kontroll csoporthoz képest. A jelenség hátterében csökkent adaptációs működés feltételezhető.
2. A hibázást követő lassulás összevont hatásereőségi mutatója ADHD-ban a közepes tartományban helyezhető el (Cohen  $d=0,42$ ). Meta-analízisünk további, fontos eredménye, hogy az egészséges személyekéhez hasonlított lassulásbeli különbség jelentősebb, amennyiben a folyamatos teljesítmény teszt során hosszú, 2500 ms feletti interstimulus időt alkalmaznak. Ez esetben a hatásereőség a közepes tartomány felső övezetébe emelkedik. A folyamatos teljesítmény tesztekben ezért ez az ISI időtartomány fokozott figyelmet érdemel, a vonatkozó PES adat a diagnosztikát segítőinformációt nyújthat.
3. Az interstimulus idő hosszúságának változásával a kontroll csoportban a PES hosszabbodik, míg ez az összefüggés ADHD-s betegekben hiányzik. Hátterében a magasabb impulzivitás, időérzékelési zavar szerepe sejtethető, mely az adaptív válaszstratégia kialakítását nehezíti. A nem és a kor eredményeink alapján nem befolyásolják a hibázást követő lassulás mértékét. Állandó ISI esetén, gátlási hibázást követően és magasabb nehézségi fokú feladat esetében szignifikánsan hosszabb hibázást követő lassulást találtunk, csoportkülönbség e tekintetben nem mutatkozott.



*Második vizsgálat*

1. A kontrollokhoz képest a felnőttkori ADHD-s betegeknél bár rövidebb hibázást követő reakcióidő lassulást azonosítottunk, a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. Vizsgálatunk a rendelkezésre álló irodalmi adatok többségével egybecseng, ugyanakkor háttérben a feladatban alkalmazott túl alacsony interstimulus idő, továbbá a kis elemszám miatti csökkent statisztikai erő oki szerepe sejthető.

*Harmadik vizsgálat*

1. A felnőttkori ADHD-s csoportban semleges érzelmi tartalmú képekhez kötődő hibázás során a korai hibafeldolgozáshoz kötődő ERN komponens amplitúdója egészséges kontrollokkal összehasonlítva nem mutatott eltérést, míg a késői, tudatos hibafeldolgozáshoz köthető Pe amplitúdója szignifikánsan csökkent.
2. Érzelmi tartalmat hordozó vizuális stimulus esetén az ERN komponens amplitúdója szignifikánsan kisebb volt negatív emocionális ingerre vonatkozóan az ADHD-s csoportban. Hipotézisünk szerint ez a betegcsoportra jellemző, csökkent emocionális szenzitivitásra és/vagy fokozott figyelmi disztraktibilitásra vezethető vissza. Így a hibázás is kisebb hangsúlyt kap, mely a kontroll csoporthoz képest alacsonyabb ERN amplitúdóban tükröződik. Pozitív és negatív ingerhelyzetben a Pe komponens tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, melyet az érzelmi tartalmat hordozó ingerek monotonitást csökkentő hatásával, nagyobb újdonságélményével indoklunk.
3. Asszociációs összefüggés az ERN aktivitás és az impulzivitási tünetsúlyosság, továbbá a hiperaktivitási tünetsúlyosság között igazolódott. A fokozott impulzivitás a korai hibafeldolgozásra pozitív hatással van, magasabb ERN amplitúdóval jár, míg a hiperaktivitás vonatkozásában az összefüggés ezzel ellentétes, a hiperaktív tünetsúlyosság fokozódása kisebb

ERN amplitúdóval társul. A  $P_e$  amplitójának nagysága és a tünetsúlyosság között nem találtunk összefüggést.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

Dolgozatom központi témája az ADHD-ra jellemző gátlási hibázás és az azt követő hibafeldolgozás elektrofiziológiai és neuropszichológiai szempontú vizsgálata.

Első és második vizsgálatunkban a hibázást követő lassulást vizsgáltuk az irodalomban rendelkezésre álló gyermek- és felnőttkori eredmények összegzésével, továbbá saját, felnőttkori ADHD-s mintán. Meta-analízisünk eredménye szerint valószínűsíthető, hogy a hibázást követő lassulás további megerősítő vizsgálatok alapján biomarkerként használható viselkedéses mutató, hatáserőssége a közepes tartományba tehető. A gyakorlatot érintő további megfigyelés, hogy a lassulás mértéke ADHD-s betegeknél a kontrollokkal ellentétben nem függ az alkalmazott ISI hosszától, így hosszabb stimulus közötti időtartamok alkalmazása esetén a mutató érzékenysége fokozódik. A nem, kor, feladat nehézség, ISI állandóságának tekintetében a két csoport között nem volt különbség. Második vizsgálatunk során a felnőtt ADHD-sok hibázást követő lassulás értéke bár kisebb volt mint a kontroll csoporté, a különbség a szignifikancia szintje alatt maradt.

Harmadik vizsgálatunk az ADHD-ra jellemző gátlási hibázás elektrofiziológiai korrelátumait -így az ERN és Pe kiváltott válasz komponenseket- és azok kontroll csoporttól való eltérésének megfigyelését tűzte ki célul. Paradigmánkban semleges és emocionális tartalmú ingereket egyaránt alkalmaztunk, annak vizsgálatát célozva, hogy a klinikai gyakorlatban ismert emocionális impulzivitás hogyan hat a hibafeldolgozásra. Semleges érzelmi tartalmú inger esetében a Pe komponens szignifikáns amplitúdó csökkenését láttuk az ADHD-s csoportban, míg emóciófüggő eltérés negatív tartalom esetén volt megfigyelhető, mely az ADHD-s személyek kisebb ERN amplitúdójában tükröződött.

Összefoglalva tehát eredményeink arra utalnak, hogy a felnőttkori ADHD-val élő személyek a hibázást követő feldolgozási folyamata a kontrolloktól mind a korai és késői hibafeldolgozás, mind az adaptációs működések területén eltér. A folyamatos teljesítmény teszt metodikai jellemzőinek optimalizálásával hosszú távon alkalmas lehet a klinikai diagnosztika segítésére.

## 8. SUMMARY

Errors of response inhibition characterising ADHD and the electrophysiological as well as neuropsychological examination of the subsequent error processing constitute the focus of my thesis.

In our first and second studies we investigated the post-error slowing phenomenon through analysing data available in the literature for both child and adult ADHD patients as well as using our own empirical data obtained from adult ADHD patients. Our meta-analysis concluded that the post-error slowing phenomenon could potentially serve as a behavioural index with its effect size falling in the moderate range. Another observation pertaining to practice is that, in contrast to healthy controls, in ADHD patients the extent of slowing is irrespective of the length of the ISI applied; as a result, the sensitivity of the index can be further improved by the use of longer inter-stimulus intervals. There were no differences between the ADHD and control subjects with respect to gender, age, complexity of the task and consistency of the ISI. In our second study, while the post-error slowing was smaller in the adult ADHD patients than in the control subjects, the difference did not obtain statistical significance.

The objective of our third study was the investigation of the electrophysiological correlates, such as the ERN and Pe, associated with ADHD, and their differences from the control group. Both neutral and emotionally-valenced stimuli were applied in our paradigm. In the case of neutral stimuli, a significant decrease in the Pe amplitude was observed in the ADHD group, while stimuli with negative emotional content were associated with reduced ERN amplitudes in patients with ADHD.

Our findings reveal that post-error processing in adult patients with ADHD differs from that of control subjects in terms of both early and late error processing as well as with respect to adaptive functions. With its methodological characteristics optimised, the continuous performance test might serve as a useful addition to clinical diagnostics in the long-run.

## 9. IRODALOMJEGYZÉK

- (1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision. American Psychiatric Association, Washington, 2000. (magyarul: A módosított DSM-IV. Animula Egyesület, Budapest, 2001:53-55.)
- (2) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013. (<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>)
- (3) Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. (2016) Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry*, 73(7):713-720.
- (4) Caye A, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes AM, Barros FC, Goncalves H, Wehrmeister F, Jensen CM, Steinhausen HC, Swanson JM, Kieling C, Rohde H.(2016) Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood: Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. *JAMA Psychiatry*, 73(7):705-712.
- (5) Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, Harrington H, Hogan S, Meier MH, Polanczyk GV, Poulton R, Ramrakha S, Sugden K, Williams B, Rohde LA, Caspi A. (2015) Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry*, 172(10):967-977.
- (6) Sibley MH, Mitchell JT, Becker SP. (2016) Method of adult diagnosis influences estimated persistence of childhood ADHD: a systematic review of longitudinal studies. *Lancet Psychiatry*, doi:10.1016/S2215-0366(16)30190-0.
- (7) 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. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(4):287-296.
- (8) Barkley RA, Murphy K. Attention deficit hyperactivity disorder: A clinical workbook. Guilford Publications, New York, 1998:263-294.
- (9) Wender PH. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults. Oxford University Press, New York, 1995:122-144.
- (10) Barkley RA, Murphy KR. (2010) Deficient emotional self-regulation in adults with ADHD: the relative contributions of emotional impulsiveness and ADHD symptoms to adaptive impairments in major life activities. *J ADHD Relat*

Disord,1(4):5-30.

- (11) Barkley RA, Fischer M. (2010) The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(5):503-513.
- (12) Reimherr FW, Marchant BK, Olson JL, Halls C, Kondo DG, Williams ED, Robinson RJ. Emotional dysregulation as a core feature of adult ADHD: its relationship with clinical variables and treatment response in two methylphenidate trials. *J ADHD Relat Disord*, 4:53-64.
- (13) Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. (2007) A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry*, 68(1):93-101.
- (14) 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(10):1241-1251.
- (15) Robison RJ, Reimherr FW, Marchant BK, Faraone SV, Adler LA, West SA. (2008) Gender differences in 2 clinical trials of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a retrospective data analysis. *J Clin Psychiatry*, 69(2):213-221.
- (16) Anastopoulos AD, Smith TF, Garrett ME, Morrissey-Kane E, Schatz NK, Sommer JL, Kollins SH, Ashley-Koch A. (2011) Self-Regulation of Emotion, Functional Impairment, and Comorbidity Among Children With AD/HD. *J Atten Disord*, 15(7):583-592.
- (17) Skirrow C, Asherson P. (2013) Emotional lability, comorbidity and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Affect Disord*, 147:80-86.
- (18) Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Hedges DW, Adler L, Spencer TJ, West SA, Soni P. (2005) Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biol Psychiatry*, 58(2):125-131.
- (19) Retz W, Rosler M, Ose C, Scherag A, Alm B, Philipsen A, Fischer R, Ammer R. (2012) Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World J Biol Psychiatry*, 13(1):48-59.
- (20) Rosler M, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Deckert J, Philipsen A, Herpertz S, Ammer R. (2010) Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World J Biol Psychiatry*, 11(5):709-718.

- (21) Rostain AL, Ramsay JR. (2006) A combined treatment approach for adults with ADHD--results of an open study of 43 patients. *J Atten Disord* 2006, 10(2):150-159.
- (22) Solanto MV, Marks DJ, Mitchell KJ, Wasserstein J, Kofman MD. (2008) Development of a new psychosocial treatment for adult ADHD. *J Atten Disord*, 11(6):728-736.
- (23) Virta M, Vedenpaa A, Gronroos N, Chydenius E, Partinen M, Vataja R, Kaski M, Iivainen M. (2008) Adults with ADHD benefit from cognitive-behaviorally oriented group rehabilitation: a study of 29 participants. *J Atten Disord*, 12(3):218-226.
- (24) Barkley RA. (2010) Deficient emotional self-regulation is a core component of ADHD. *J ADHD Relat Disord* 1(2):5-37.
- (25) Corbisiero S, Stieglitz RD, Retz W, Rosler M. (2013) Is emotional dysregulation part of the psychopathology of ADHD in adults? *Atten Defic Hyperact Disord*, 5(2):83-92.
- (26) Corbisiero S, Morstedt B, Bitto H, Stieglitz RD. (2016) Emotional Dysregulation in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Validity, Predictability, Severity, and Comorbidity. *J Clin Psychol*, doi: 10.1002/jclp.22317.
- (27) Stieglitz RD, Rösler M. (2011) Different psychopathological dimensions in adult ADHD. In: 3rd World Congress on ADHD, 2:79.
- (28) Marchetta ND, Hurks PP, De Sonneville LM, Krabbendam L, Jolles J. (2008) Sustained and focused attention deficits in adult ADHD. *J Atten Disord*, 11(6):664-676.
- (29) Falkenstein M. Effects of errors in choice reaction tasks on the ERP under focused and divided attention. In: C.H.M. Brunia, A.W.K. Gaillard & A. Kok (ed) *Psychophysiological Brain Research*, 1990:192-5. Tilburg University Press, Tilburg, the Netherlands.
- (30) 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.
- (31) Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. (2005) Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 1;57(11):1336-1346.
- (32) Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. (2004) Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 18(3):485-503.

- (33) Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. (2005) Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med*, 35(8):1097-1108.
- (34) Miller M, Ho J, Hinshaw SP. (2012) Executive functions in girls with ADHD followed prospectively into young adulthood. *Neuropsychology*, 26(3):278-287.
- (35) 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(2-3):177-182.
- (36) 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(4):1149-1159.
- (37) Murphy P. (2002) Inhibitory control in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord*, 6(1):1-4.
- (38) 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(1):95-106.
- (39) Marchetta ND, Hurks PP, Krabbendam L, Jolles J. (2008) Interference control, working memory, concept shifting, and verbal fluency in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neuropsychology*, 22(1):74-84.
- (40) Baddeley A. (1992) Working memory. *Science*, 255(5044):556-559.
- (41) Nigg JT. (2005) Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry*, 57(11):1424-1435.
- (42) Gray JA. (1985) The neuropsychology of anxiety. *Issues Ment Health Nurs*, 7(1-4):201-228.
- (43) Haenlein M, Caul WF. (1987) Attention deficit disorder with hyperactivity: a specific hypothesis of reward dysfunction. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 26(3):356-362.
- (44) Quay HC. (1997) Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 25(1):7-13.
- (45) Sonuga-Barke EJ. (2003) The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7):593-604.



- (46) Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD. (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, 108(3):624-652.
- (47) Douglas VI. Cognitive control processes in attention-deficit/hyperactivity disorder. In H.C.Quay, & A.E.Hogan (eds.), *Handbook of disruptive behavior disorders*. Kluwer Academic/Plenum Publishing, New York, 1999:105-138.
- (48) Barkley RA. (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1):65-94.
- (49) Barkley RA. (2010) Differential diagnosis of adults with ADHD: the role of executive function and self-regulation. *J Clin Psychiatry*, 71(7):17.
- (50) Surman CB, Biederman J, Spencer T, Yorks D, Miller CA, Petty CR, Faraone, SV. (2011) Deficient emotional self-regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Am J Psychiatry*, 168(6):617-623.
- (51) Sanders AF.(1983) Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychol*, 53(1):61-97.
- (52) Sergeant J. (2000) The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 24(1):7-12.
- (53) Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. (2003) The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(7):583-592.
- (54) Sergeant JA. (2005) Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry*, 57(11):1248-1255.
- (55) van der Meere J, Stemerink N. (1999) The development of state regulation in normal children: An indirect comparison with children with ADHD. *Dev Neuropsychol*, 16(2):213-225.
- (56) van der Meere J. State regulation and attention-deficit hyperactivity disorder. In: D.M.Gozal (ed.), *Attention deficit hyperactivity disorder: From genes to patients*. Totowa, NJ: Human Press Inc, Totowa, 2005:413-433.
- (57) Zentall SS, Zentall TR. (1983) Optimal stimulation: a model of disordered activity and performance in normal and deviant children. *Psychol Bull*, 94(3):446-471.
- (58) Conzelmann A, Mucha RF, Jacob CP, Weyers P, Romanos J, Gerdes AB, Baehne CG, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Alpers GW, Warnke A, Fallgatter AJ, Lesch KP, Pauli P. (2009) Abnormal affective responsiveness in attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences. *Biol Psychiatry*, 65(7):578-585.

- (59) Friedman SR, Rapport LJ, Lumley M, Tzelepis A, VanVoorhis A, Stettner L, Kakaati L. (2003) Aspects of social and emotional competence in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 17(1):50-58.
- (60) Miller M, Hanford RB, Fassbender C, Duke M, Schweitzer JB. (2011) Affect recognition in adults with ADHD. *J Atten Disord*, 15(6):452-460.
- (61) Rapport LJ, Friedman SR, Tzelepis A, Van VA. (2002) Experienced emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 16(1):102-110.
- (62) Epstein JN, Hwang ME, Antonini T, Langberg JM, Altaye M, Arnold LE. (2010) Examining predictors of reaction times in children with ADHD and normal controls. *J Int Neuropsych Soc*, 16(1):138-147.
- (63) Hervey AS, Epstein JN, Curry JF, Tonev S, Eugene AL, Keith CC, Hinshaw SP, Swanson JM, Hetchman L. (2006) Reaction time distribution analysis of neuropsychological performance in an ADHD sample. *Child Neuropsychol*, 12(2):125-140.
- (64) Leth-Steensen C, Elbaz ZK, Douglas VI. (2000) Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychol*, 104(2):167-190.
- (65) Desman C, Petermann F, Hampel P. (2008) Deficit in response inhibition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): impact of motivation? *Child Neuropsychol*, 14(6):483-503.
- (66) Rabbit PMA. (1966) Errors and error correction in choice reaction tasks. *J Exp Psych*, 71:264-272.
- (67) Balogh L, Czobor P. (2016) Post-Error Slowing in Patients With ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disor*, 20(12):1004-1016.
- (68) Dutilh G, Vandekerckhove J, Forstmann BU, Keuleers E, Brysbaert M, Wagenmakers EJ. (2012) Testing theories of post-error slowing. *Atten Percept Psychophys*, 74(2):454-465.
- (69) Wessel JR, Danielmeier C, Ullsperger M. (2011) Error awareness revisited: accumulation of multimodal evidence from central and autonomic nervous systems. *J Cogn Neurosci*, 23(10):3021-3036.
- (70) Fiehler K, Ullsperger M, von Cramon DY. (2005) Electrophysiological correlates of error correction. *Psychophysiology*, 42(1):72-82.
- (71) Carter CS, van Veen, V. (2007) Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 7(4):367-379.

- (72) MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472):1835-1838.
- (73) Danielmeier C, Eichele T, Forstmann BU, Tittgemeyer M, Ullsperger M. (2011) Posterior medial frontal cortex activity predicts post-error adaptations in task-related visual and motor areas. *J Neurosci*, 31(5):1780-1789.
- (74) Chevrier A, Schachar RJ. (2010) Error detection in the stop signal task. *Neuroimage*, 1;53(2):664-673.
- (75) Garavan H, Ross TJ, Murphy K, Roche RA, Stein EA. (2002) Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage*, 17(4):1820-1829.
- (76) Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, III, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. (2004) Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 13;303(5660):1023-1026.
- (77) Gehring WJ, Fencsik DE. (2001) Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *J Neurosci*, 21(23):9430-9437.
- (78) Debener S, Ullsperger M, Siegel M, Fiehler K, von Cramon DY, Engel AK. (2005) Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J Neurosci*, 25(50):11730-11737.
- (79) Tops M, Boksem MA. (2011) Cortisol involvement in mechanisms of behavioral inhibition. *Psychophysiology*, 48(5):723-732.
- (80) West R, Travers S. (2008) Tracking the temporal dynamics of updating cognitive control: an examination of error processing. *Cereb Cortex*, 18(5):1112-1124.
- (81) Hajcak G, McDonald N, Simons RF. (2003) To err is autonomic: error-related brain potentials, ANS activity, and post-error compensatory behavior. *Psychophysiology*, 40(6):895-903.
- (82) Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, Blom J, Band GP, Kok A. (2001) Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*, 38(5):752-760.
- (83) Endrass T, Reuter B, Kathmann N. (2007) ERP correlates of conscious error recognition: aware and unaware errors in an antisaccade task. *Eur J Neurosci*, 26(6):1714-1720.
- (84) Wiersema JR, van der Meere JJ, Roeyers H. (2007) Developmental changes in error monitoring: an event-related potential study. *Neuropsychologia*, 45(8):1649-1657.

- (85) Hajcak G, Simons RF. (2008) Oops!.. I did it again: an ERP and behavioral study of double-errors. *Brain Cogn*, 68(1):15-21.
- (86) Notebaert W, Houtman F, Opstal FV, Gevers W, Fias W, Verguts T. (2009) Post-error slowing: an orienting account. *Cognition*, 111(2):275-279.
- (87) Nunez CE, Kuhn S, Fias W, Notebaert W. (2010) Outcome expectancy and not accuracy determines posterror slowing: ERP support. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(2):270-278.
- (88) Carp J, Compton RJ. (2009) Alpha power is influenced by performance errors. *Psychophysiology*, 46(2):336-343.
- (89) Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA. (2007) Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci*, 27(14):3743-3752.
- (90) Neubert FX, Mars RB, Buch ER, Olivier E, Rushworth MF. (2010) Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related white matter pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(30):13240-13245.
- (91) King JA, Korb FM, von Cramon DY, Ullsperger M. (2010) Post-error behavioral adjustments are facilitated by activation and suppression of task-relevant and task-irrelevant information processing. *J Neurosci*, 30(38):12759-12769.
- (92) 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(8):1337-1345.
- (93) Kofler MJ, Rapport MD, Sarver DE, Raiker JS, Orban SA, Friedman LM, Kolomeyer EG. (2013) Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clin Psychol Rev*, 33(6):795-811.
- (94) Huang-Pollock CL, Mikami AY, Pfiffner L, McBurnett K. (2007) ADHD subtype differences in motivational responsivity but not inhibitory control: evidence from a reward-based variation of the stop signal paradigm. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 36(2):127-136.
- (95) Nigg JT. (1999) The ADHD response-inhibition deficit as measured by the stop task: replication with DSM-IV combined type, extension, and qualification. *J Abnorm Child Psychol*, 27(5):393-402.
- (96) Pasini A, Paloscia C, Alessandrelli R, Porfirio MC, Curatolo P. (2007) Attention and executive functions profile in drug naive ADHD subtypes. *Brain Dev*, 29(7):400-408.
- (97) Shanahan MA, Pennington BF, Willcutt EW. (2008) Do motivational incentives reduce the inhibition deficit in ADHD? *Dev Neuropsychol*, 33(2):137-159.

- (98) Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, Vail L, Newcorn JH. (2007) Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *J Abnorm Child Psychol*, 35(5):729-744.
- (99) Vaurio RG, Simmonds DJ, Mostofsky SH. (2009) Increased intra-individual reaction time variability in attention-deficit/hyperactivity disorder across response inhibition tasks with different cognitive demands. *Neuropsychologia*, 47(12):2389-2396.
- (100) Gomez-Guerrero L, Martin CD, Mairena MA, Di MA, Wang J, Mendelsohn AL, Dreyer BP, Isquith PK, Gioia G, Petkova E, Castellanos FX. (2011) Response-time variability is related to parent ratings of inattention, hyperactivity, and executive function. *J Atten Disord*, 15(7):572-582.
- (101) Luck SJ, Kappenman ES. ERP Components: The Ups and Downs of Brainwave Recordings. In: Luck SJ, Kappenman ES (eds.) *The Oxford Handbook of Event-related Potential Components*. Oxford University Press, Oxford, 2012:3-31.
- (102) Ihrke M, Schrobsdorff H, Herrmann, JM. Denoising and Averaging Techniques for Electrophysiological Data. *Coordinated Activity in the Brain: measurements and relevance to brain function and behaviour*. In: Wennberg R & Perez-Velazquez JL (eds). Springer New York, Springer Series in Computational Neuroscience, New York, 2009:165-189.
- (103) Picton TW, Lins OG, Scherg M. The recording and analysis of event-related potentials. In: Boller F & Grafman J (eds.) *Handbook of Neuropsychology*. Elsevier Science, Amsterdam, 1995:3-73.
- (104) Hu L, Liang M, Mouraux A, Wise RG, Hu Y, Iannetti GD. (2011) Taking into account latency, amplitude, and morphology: improved estimation of single-trial ERPs by wavelet filtering and multiple linear regression. *J Neurophysiol*, 106(6):3216-3229.
- (105) Gehring WJ, Goss B, Coles MGH, Meyer DE, Donchin E. (1993) A neural system for error-detection and compensation. *Psychol Sci*, 4:385-390.
- (106) Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L. (1991) Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 78(6):447-455.
- (107) Gehring WJ. (1990) The error-related negativity: an event-related brain potential accompanying errors. *Psychophysiology*, 27(S34).
- (108) Luu P, Flaisch T, Tucker DM. (2000) Medial frontal cortex in action monitoring. *J Neurosci*, 20(1):464-469.

- (109) Coles MG, Scheffers MK, Holroyd CB. (2001) Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biol Psychol*, 56(3):173-189.
- (110) Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280:747-749.
- (111) Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD. (2004) The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. *Psychol Rev*, 111(4):931-959.
- (112) Holroyd CB, Coles MG. (2002) The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev*, 109(4):679-709.
- (113) Holroyd CB, Yeung N, Coles MG, Cohen JD. (2005) A mechanism for error detection in speeded response time tasks. *J Exp Psychol Gen*, 134(2):163-191.
- (114) Luu P, Tucker DM, Derryberry D, Reed M, Poulsen C. (2003) Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. *Psychol Sci*, 14(1):47-53.
- (115) Tucker DM, Hartry-Speiser A, McDougal L, Luu P, deGrandpre D. (1999) Mood and spatial memory: emotion and right hemisphere contribution to spatial cognition. *Biol Psychol*, 50(2):103-125.
- (116) Hester R, Fassbender C, Garavan H. (2004) Individual differences in error processing: a review and reanalysis of three event-related fMRI studies using the go/nogo task. *Cereb Cortex*, 14(9):986-994.
- (117) Klein TA, Endrass T, Kathmann N, Neumann J, von Cramon DY, Ullsperger M. (2007) Neural correlates of error awareness. *Neuroimage*, 34(4):1774-1781.
- (118) Menon V, Adleman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL. (2001) Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp*, 12(3):131-143.
- (119) Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. (2004) The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306:443-447.
- (120) Taylor SF, Stern ER, Gehring WJ. (2007) Neural systems for error monitoring: recent findings and theoretical perspectives. *Neuroscientist*, 13(2):160-172.
- (121) Ullsperger M, von Cramon DY. (2001) Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *Neuroimage*, 14(6):1387-1401.

- (122) Holroyd CB, Dien J, Coles MG. (1998) Error-related scalp potentials elicited by hand and foot movements: evidence for an output-independent error-processing system in humans. *Neurosci Lett*, 242(2):65-68.
- (123) Mathewson KJ, Dywan J, Segalowitz SJ. (2005) Brain bases of error-related ERPs as influenced by age and task. *Biol Psychol*, 70(2):88-104.
- (124) Dehaene S, Posner MI, Tucker DM. (1994) Localization of a neural system for error-detection and compensation. *Psychol Sci* 5(5):303-305.
- (125) Herrmann MJ, Rommler J, Ehlis AC, Heidrich A, Fallgatter AJ. (2004) Source localization (LORETA) of the error-related-negativity (ERN/Ne) and positivity (Pe). *Brain Res Cogn Brain Res*, 20(2):294-299.
- (126) Miltner WH, Lemke U, Weiss T, Holroyd C, Scheffers MK, Coles MG. (2003) Implementation of error-processing in the human anterior cingulate cortex: a source analysis of the magnetic equivalent of the error-related negativity. *Biol Psychol*, 64(1-2):157-166.
- (127) Stemmer B, Vihla M, Salmelin R. (2004) Activation of the human sensorimotor cortex during error-related processing: a magnetoencephalography study. *Neurosci Lett*, 362(1):44-47.
- (128) Swick D, Turken AU. (2002) Dissociation between conflict detection and error monitoring in the human anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99(25):16354-1659.
- (129) Stemmer B, Segalowitz SJ, Witzke W, Schonle PW. (2004) Error detection in patients with lesions to the medial prefrontal cortex: an ERP study. *Neuropsychologia*, 42(1):118-130.
- (130) Turken AU, Swick D. (2008) The effect of orbitofrontal lesions on the error-related negativity. *Neurosci Lett*, 441(1):7-10.
- (131) Ullsperger M, von Cramon DY, Muller NG. (2002) Interactions of focal cortical lesions with error processing: evidence from event-related brain potentials. *Neuropsychology*, 16(4):548-561.
- (132) Gehring WJ, Knight RT. (2000) Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat Neurosci*, 3(5):516-520.
- (133) Ullsperger M, von Cramon DY. (2006) The role of intact frontostriatal circuits in error processing. *J Cogn Neurosci*, 18(4):651-664.
- (134) Cohen MX. (2011) Error-related medial frontal theta activity predicts cingulate-related structural connectivity. *Neuroimage*, 55(3):1373-1383.
- (135) Ganushchak LY, Schiller NO. (2006) Effects of time pressure on verbal self-monitoring: an ERP study. *Brain Res*, 1125(1):104-115.

- (136) Davies PL, Segalowitz SJ, Gavin WJ. (2004) Development of error-monitoring event-related potentials in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*, 1021:324-328.
- (137) Davies PL, Segalowitz SJ, Gavin WJ. (2004) Development of response-monitoring ERPs in 7- to 25-year-olds. *Dev Neuropsychol*, 25(3):355-376.
- (138) Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM. (2006) Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biol Psychol*, 72(2):123-132.
- (139) Kato Y, Endo H, Kizuka T. (2009) Mental fatigue and impaired response processes: event-related brain potentials in a Go/NoGo task. *Int J Psychophysiol*, 72(2):204-211.
- (140) Pailing PE, Segalowitz SJ. (2004) The effects of uncertainty in error monitoring on associated ERPs. *Brain Cogn*, 56(2):215-233.
- (141) Endrass T, Ullsperger M. (2014) Specificity of performance monitoring changes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 46:124-138.
- (142) Weinberg A, Olvet DM, Hajcak G. (2010) Increased error-related brain activity in generalized anxiety disorder. *Biol Psychol*, 85(3):472-480.
- (143) Stieben J, Lewis MD, Granic I, Zelazo PD, Segalowitz S, Pepler D. (2007) Neurophysiological mechanisms of emotion regulation for subtypes of externalizing children. *Dev Psychopathol*, 19(2):455-480.
- (144) Falkenstein M. ERP correlates of erroneous performance. Errors, conflicts, and the brain. Current options on performance monitoring. In: Ullsperger M & Falkenstein, M (eds.). *MPI Special Issue in Human and Cognitive Brain Sciences*. Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, 2004:5-14.
- (145) Overbeek TJM, Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR. (2005) Dissociable components of error processing: on the functional significance of the Pe vis-a-vis the ERN/Ne. *Federation of European Psychophysiology Societies*, 19(4): 319-329.
- (146) Falkenstein M, Hoormann J, Christ S, Hohnsbein J. (2000) ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biol Psychol*, 51(2-3):87-107.
- (147) Arbel Y, Donchin E. (2009) Parsing the componential structure of post-error ERPs: a principal component analysis of ERPs following errors. *Psychophysiology*, 46(6):1179-1189.
- (148) Ruchow M, Spitzer M, Gron G, Grothe J, Kiefer M. (2005) Error processing and impulsiveness in normals: evidence from event-related potentials. *Brain Res Cogn Brain Res*, 24(2):317-325.



- (149) van Veen V, Carter CS. (2002) The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci*, 15;14(4):593-602.
- (150) Shalgi S, Barkan I, Deouell LY. (2009) On the positive side of error processing: error-awareness positivity revisited. *Eur J Neurosci*, 29(7):1522-1532.
- (151) O'Connell RG, Dockree PM, Bellgrove MA, Kelly SP, Hester R, Garavan H, Robertson IH, Foxe JJ. (2007) The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study. *Eur J Neurosci*, 25(8):2571-2579.
- (152) van Boxtel GJM, van der Molen MW, Jennings JR. (2005) Differential involvement of the anterior cingulate cortex in performance monitoring during a stop-signal task. *J Psychophysiol*, 19:1-10.
- (153) Hester R, Foxe JJ, Molholm S, Shpaner M, Garavan H. (2005) Neural mechanisms involved in error processing: a comparison of errors made with and without awareness. *Neuroimage*, 27(3):602-608.
- (154) Kaiser J, Barker R, Haenschel C, Baldeweg T, Gruzelier JH. (1997) Hypnosis and event-related potential correlates of error processing in a stroop-type paradigm: a test of the frontal hypothesis. *Int J Psychophysiol*, 27(3):215-222.
- (155) Grutzmann R, Endrass T, Klawohn J, Kathmann N. (2014) Response accuracy rating modulates ERN and Pe amplitudes. *Biol Psychol*, 96:1-7.
- (156) Hajcak G, McDonald N, Simons RF. (2004) Error-related psychophysiology and negative affect. *Brain Cogn*, 56(2):189-197.
- (157) Luu P, Collins P, Tucker DM. (2000) Mood, personality, and self-monitoring: negative affect and emotionality in relation to frontal lobe mechanisms of error monitoring. *J Exp Psychol Gen*, 129(1):43-60.
- (158) Boksem MA, Tops M, Wester AE, Meijman TF, Lorist MM. (2006) Error-related ERP components and individual differences in punishment and reward sensitivity. *Brain Res*, 1101(1):92-101.
- (159) Potts GF, George MR, Martin LE, Barratt ES. (2006) Reduced punishment sensitivity in neural systems of behavior monitoring in impulsive individuals. *Neurosci Lett*, 397(1-2):130-134.
- (160) Herrmann MJ, Saathoff C, Schreppel TJ, Ehlis AC, Scheuerpflug P, Pauli P, Falgatter AJ. (2009) The effect of ADHD symptoms on performance monitoring in a non-clinical population. *Psychiatry Res*, 169(2):144-148.
- (161) Shiels K, Hawk LW, Jr. (2010) Self-regulation in ADHD: the role of error processing. *Clin Psychol Rev*, 30(8):951-961.

- (162) Wiersema JR, van der Meere JJ, Roeyers H. (2009) ERP correlates of error monitoring in adult ADHD. *J Neural Transm*, 116(3):371-379.
- (163) Chang WP, Davies PL, Gavin WJ. (2009) Error monitoring in college students with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Psychophysiol*, 23:113-125.
- (164) McLoughlin G, Albrecht B, Banaschewski T, Rothenberger A, Brandeis D, Asherson P, Kuntsi J. (2009) Performance monitoring is altered in adult ADHD: a familial event-related potential investigation. *Neuropsychologia*, 47(14):3134-3142.
- (165) Herrmann MJ, Mader K, Schreppe T, Jacob C, Heine M, Boreatti-Hummer A, Ehlis AC, Scheuerpflug P, Pauli P, Fallgatter AJ. (2010) Neural correlates of performance monitoring in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *World J Biol Psychiatry*, 11(2):457-464.
- (166) Geburek AJ, Rist F, Gediga G, Stroux D, Pedersen A. (2013) Electrophysiological indices of error monitoring in juvenile and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a meta-analytic appraisal. *Int J Psychophysiol*, 87(3):349-362.
- (167) Liotti M, Pliszka SR, Perez R, Kothmann D, Woldorff MG. (2005) Abnormal brain activity related to performance monitoring and error detection in children with ADHD. *Cortex*, 41(3):377-388.
- (168) Wiersema JR, van der Meere JJ, Roeyers H. (2005) ERP correlates of impaired error monitoring in children with ADHD. *J Neural Transm*, 112(10):1417-1430.
- (169) Burgio-Murphy A, Klorman R, Shaywitz SE, Fletcher JM, Marchione KE, Holahan J, Stuebing KK, Thatcher JE, Shaywitz BA. (2007) Error-related event-related potentials in children with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, reading disorder, and math disorder. *Biol Psychol*, 75(1):75-86.
- (170) van Meel CS, Heslenfeld DJ, Oosterlaan J, Sergeant JA. (2007) Adaptive control deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): the role of error processing. *Psychiatry Res*, 151(3):211-220.
- (171) Jonkman LM, van Melis JJ, Kemner C, Markus CR. (2007) Methylphenidate improves deficient error evaluation in children with ADHD: an event-related brain potential study. *Biol Psychol*, 76(3):217-229.
- (172) Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, Heinrich H, Mueller UC, Hasselhorn M, Steinhausen HC, Rothenberger A, Banaschewski T. (2008) Action monitoring in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, their nonaffected Siblings, and normal control subjects: evidence for an endophenotype. *Biol Psychiatry*, 64(7):615-625.

- (173) Groen Y, Wijers AA, Mulder LJ, Waggeveld B, Minderaa RB, Althaus M. (2008) Error and feedback processing in children with ADHD and children with Autistic Spectrum Disorder: an EEG event-related potential study. *Clin Neurophysiol*, 119(11):2476-2493.
- (174) Zhang JS, Wang Y, Cai RG, Yan CH. (2009) The brain regulation mechanism of error monitoring in impulsive children with ADHD--an analysis of error related potentials. *Neurosci Lett*, 460(1):11-15.
- (175) Groom MJ, Cahill JD, Bates AT, Jackson GM, Calton TG, Liddle PF, Hollis C. (2010) Electrophysiological indices of abnormal error-processing in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry*, 51(1):66-76.
- (176) Van De Voorde S, Roeyers H, Wiersema JR. (2010) Error monitoring in children with ADHD or reading disorder: An event-related potential study. *Biol Psychol*, 84(2):176-185.
- (177) Shen IH, Tsai SY, Duann JR. (2011) Inhibition control and error processing in children with attention deficit/hyperactivity disorder: an event-related potentials study. *Int J Psychophysiol*, 81(1):1-11.
- (178) Senderecka M, Grabowska A, Szewczyk J, Gerc K, Chmylak R. (2012) Response inhibition of children with ADHD in the stop-signal task: an event-related potential study. *Int J Psychophysiol*, 85(1):93-105.
- (179) Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, Sokhadze GE, El-Baz AS, Williams E, Klapheke R, Casanova MF (2012). Event-related potential study of attention regulation during illusory figure categorization task in ADHD, autism spectrum disorder, and typical children. *J Neurother*, 16(1):12-31.
- (180) Rosch KS, Hawk LW, Jr. (2013) The effects of performance-based rewards on neurophysiological correlates of stimulus, error, and feedback processing in children with ADHD. *Psychophysiology*, 50(11):1157-1173.
- (181) Groom MJ, Liddle EB, Scerif G, Liddle PF, Batty MJ, Liotti M, Hollis CP. (2013) Motivational incentives and methylphenidate enhance electrophysiological correlates of error monitoring in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 54(8):836-845.
- (182) Samyn V, Wiersema JR, Bijttebier P, Roeyers H. (2014) Effortful control and executive attention in typical and atypical development: an event-related potential study. *Biol Psychol*, 99:160-171.
- (183) Huerta-Albarran R, Poblano A, Santana-Vargas D, Castro-Sierra E, Haro R, Garza-Morales S. (2015) Error related negativity and multi-source interference task in children with attention deficit hyperactivity disorder-combined type. *Arq Neuropsiquiatr*, 73(3):223-226.

- (184) Shephard E, Jackson GM, Groom MJ. (2016) The effects of co-occurring ADHD symptoms on electrophysiological correlates of cognitive control in young people with Tourette syndrome. *J Neuropsychol*, 10(2):223-238.
- (185) Eichele H, Eichele T, Bjelland I, Hovik MF, Sorensen L, van Wagneningen H, Worren MK, Hugdahl K, Plessen KJ. (2016) Performance Monitoring in Medication-Naive Children with Tourette Syndrome. *Front Neurosci*, 10:50.
- (186) Lang P, Bradley M, Cuthbert B. International Affective Picture System (IAPS): Instruction manual and affective ratings. Gainesville, FL: Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, 1999.
- (187) Albrecht B, Rothenberger A, Sergeant J, Tannock R, Uebel H, Banaschewski T. (2008) Interference control in attention-deficit/hyperactivity disorder: differential Stroop effects for colour-naming versus counting. *J Neural Transm*, 115(2):241-247.
- (188) Gupta R, Kar BR. (2009) Development of attentional processes in ADHD and normal children. *Attention*, 176:259-276.
- (189) Korenblum CB, Chen SX, Manassis K, Schachar RJ. (2007) Performance monitoring and response inhibition in anxiety disorders with and without comorbid ADHD. *Depress Anxiety*, 24(4):227-232.
- (190) Schachar RJ, Chen S, Logan GD, Ornstein TJ, Crosbie J, Ickowicz A, Pakulak A. (2004) Evidence for an error monitoring deficit in attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psych*, 32(3):285-293.
- (191) Shiels K, Tamm L, Epstein JN. Deficient post-error slowing in children with ADHD is limited to the inattentive subtype. (2012) *J Int Neuropsychol Soc*, 18(3):612-617.
- (192) Spinelli S, Vasa RA, Joel S, Nelson TE, Pekar JJ, Mostofsky SH. (2011) Variability in post-error behavioral adjustment is associated with functional abnormalities in the temporal cortex in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(7):808-816.
- (193) Wild-Wall N, Oades RD, Schmidt-Wessels M, Christiansen H, Falkenstein M. (2009) Neural activity associated with executive functions in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Int J Psychophysiol*, 74(1):19-27.
- (194) Yordanova J, Kolev V, Albrecht B, Uebel H, Banaschewski T, Rothenberger A. (2011) May Posterror Performance Be a Critical Factor for Behavioral Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Biol Psychiatry*, 70(3):246-254.
- (195) Sergeant JA, van der Meere J. (1988) What happens after a hyperactive child commits an error? *Psychiatry Res*, 24(2):157-164.

- (196) van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. (2002) Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*, 21(4):589-624.
- (197) DerSimonian R, Laird N. (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 7(3):177-188.
- (198) Egger M, Davex SG, Schneider M, Minder C. (2016) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J*, 315:629-634.
- (199) Derogatis L.R. SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R. Administration, Scoring, and Procedures Manual, 3rd ed. National Computer Systems, Minneapolis, Minnesota, 1994.
- (200) Unoka Zs, Rózsa S, Kó N, Kállai J, Fábrián Á, Simon L. (2004) Validity and reliability of the SCL-90 in a Hungarian population sample. *Psychiatr Hung*, 3:28-35.
- (201) Conners CK, Erhardt D., Sparrow E. Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS). Multi Health Systems Inc., New York, 1999.
- (202) Olvet DM, Hajcak G. (2009) The stability of error-related brain activity with increasing trials. *Psychophysiology*, 46(5):957-961.
- (203) Pontifex MB, Scudder MR, Brown ML, O'Leary KC, Wu CT, Themanson JR, Hillman CH. (2010) On the number of trials necessary for stabilization of error-related brain activity across the life span. *Psychophysiology*, 47(4):767-773.
- (204) Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J. (1995) Event-related potential correlates of errors in reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 44:287-296.
- (205) Erhardt D, Epstein JN, Conners CK, Parker JDA, Sitarenios J. (1999) Self-ratings of ADHD symptoms in auts II: Reliability, validity and diagnostic sensitivity. *J Atten Disord*, 3(3):153-158.
- (206) Ferrari V, Bradley MM, Codispoti M, Lang PJ. (2011) Repetitive exposure: brain and reflex measures of emotion and attention. *Psychophysiology*, 48(4):515-522.
- (207) Low A, Bradley MM, Lang PJ. (2013) Perceptual processing of natural scenes at rapid rates: effects of complexity, content, and emotional arousal. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 13(4):860-868.
- (208) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-6. University of Florida, Gainesville, FL, 2005.

- (209) Deák A, Csenki L, Révész G. (2010) Hungarian ratings for the International Affective Picture System (IAPS): A cross-cultural comparison. *Empirical Text and Culture Research*, 4:90-101.
- (210) Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA. (2005) A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci*, 28(3):397-419.
- (211) Wehmeier PM, Schacht A, Barkley RA. (2010) Social and emotional impairment in children and adolescents with ADHD and the impact on quality of life. *J Adolesc Health*, 46(3):209-217.
- (212) Jones LB. (2003) Development of executive attention in preschool children. *Dev Sci*, 6:498-504.
- (213) Ladouceur CD, Dahl RE, Carter CS. (2007) Development of action monitoring through adolescence into adulthood: ERP and source localization. *Dev Sci*, 10(6):874-891.
- (214) Hogan AM, Vargha-Khadem F, Kirkham FJ, Baldeweg T. (2005) Maturation of action monitoring from adolescence to adulthood: an ERP study. *Dev Sci*, 8(6):525-534.
- (215) Santesso DL, Segalowitz SJ. (2008) Developmental differences in error-related ERPs in middle- to late-adolescent males. *Dev Psychol*, 44(1):205-217.
- (216) Li CS, Huang C, Constable RT, Sinha R. (2006) Gender differences in the neural correlates of response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 32(4):1918-1929.
- (217) Antrop I, Roeyers H, Van OP, Buysse A. (2000) Stimulation seeking and hyperactivity in children with ADHD. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. J Child Psychol Psychiatry*, 41(2):225-231.
- (218) Depue RA, Collins PF. (1999) Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*, 22(3):491-517.
- (219) Barkley RA, Murphy KR, Bush T. (2001) Time perception and reproduction in young adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, 15(3):351-360.
- (220) Mullins C, Bellgrove MA, Gill M, Robertson IH. (2005) Variability in time reproduction: difference in ADHD combined and inattentive subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(2):169-176.
- (221) Crone EA, Jennings JR, van der Molen MW. (2003) Sensitivity to interference and response contingencies in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 44(2):214-226.

- (222) Jonkman LM, Kemner C, Verbaten MN, van EH, Kenemans JL, Camfferman G, Buitelaar JK, Koelega HS. (1999) Perceptual and response interference in children with attention-deficit hyperactivity disorder, and the effects of methylphenidate. *Psychophysiology*, 36(4):419-429.
- (223) Scheres A, Oosterlaan J, Geurts H, Morein-Zamir S, Meiran N, Schut H, Vlasveld L, Sergeant JA. (2004) Executive functioning in boys with ADHD: primarily an inhibition deficit? *Arch Clin Neuropsychol*, 19(4):569-594.
- (224) Huang-Pollock CL, Nigg JT, Halperin JM. (2006) Single dissociation findings of ADHD deficits in vigilance but not anterior or posterior attention systems. *Neuropsychology*, 20(4):420-429.
- (225) Berwid OG, Halperin JM, Johnson R, Jr., Marks DJ. (2014) Preliminary evidence for reduced posterror reaction time slowing in hyperactive/inattentive preschool children. *Child Neuropsychol*, 20(2):196-209.
- (226) Plessen KJ, Allen EA, Eichele H, van WH, Hovik MF, Sorensen L, Worren MK, Hugdahl K, Eichele T. (2016) Reduced error signalling in medication-naive children with ADHD: associations with behavioural variability and post-error adaptations. *J Psychiatry Neurosci*, 41(2):77-87.
- (227) Mohamed SM, Borger NA, Geuze RH, van der Meere JJ. (2016) Post-error adjustments and ADHD symptoms in adults: The effect of laterality and state regulation. *Brain Cogn*, 108:11-19.
- (228) Hoechstetter K, Berg P, Scherg M. BESA research tutorial 4: Distributed source imaging. Grafelfing, 2010. ([ftp://www.besa.de/be/besa.de/demonstrations\\_and\\_tutorials/BESA Reserach Tutorial 4 Distributed Source Imaging.pdf](ftp://www.besa.de/be/besa.de/demonstrations_and_tutorials/BESA%20Reserach%20Tutorial%204%20Distributed%20Source%20Imaging.pdf))
- (229) Medford N, Critchley HD. (2010) Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct Funct*, 214(5-6):535-549.
- (230) Menon V, Uddin LQ. (2010) Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214(5-6):655-667.
- (231) O'Connell RG, Bellgrove MA, Dockree PM, Robertson IH. (2004) Reduced electrodermal response to errors predicts poor sustained attention performance in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport*, 15(16):2535-2538.
- (232) Dhar M, Pourtois G. (2011) Early error detection is generic, but subsequent adaption to errors is not: evidence from ERPs. *Neuropsychologia*, 49(5):1236-1245.
- (233) McPherson DL, 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(10):666-677.

- (234) Van De Voorde S, Roeyers H, Wiersema JR. (2010) Error monitoring in children with ADHD or reading disorder: An event-related potential study. *Biol Psychol*, 84(2):176-185.
- (235) Carretie L, Hinojosa JA, Martin-Loeches M, Mercado F, Tapia M. (2004) Automatic attention to emotional stimuli: neural correlates. *Hum Brain Mapp*, 22(4):290-299.
- (236) Wiswede D, Munte TF, Goschke T, Russeler J. (2009) Modulation of the error-related negativity by induction of short-term negative affect. *Neuropsychologia*, 47(1):83-90.
- (237) Cacioppo J, Gardner W, Berntson G. (1999) The affect system has parallel and integrative processing components: Form follows function. *J Pers Soc Psychol*, 76(5):839-855.
- (238) Ito TA, Larsen JT, Smith NK, Cacioppo JT. Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol* 1998 Oct;75(4):887-900.
- (239) Barnes JJ, O'Connell RG, Nandam LS, Dean AJ, Bellgrove MA. (2014) Monoaminergic modulation of behavioural and electrophysiological indices of error processing. *Psychopharmacology*, 231(2):379-392.



## 10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 10.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

1. Balogh L, Czobor P. (2014) Post-Error Slowing in Patients With ADHD: A Meta-Analysis. *J Atten Disord*, 20(12):1004-1016. **IF: 3,735**
2. Czobor P, Kakuszi B, Németh K, Balogh L, Papp S, Tombor L, Bitter I. (2016) Electrophysiological indices of aberrant error-processing in adults with ADHD: a new region of interest. *Brain Imaging Behav*. Doi:10.1007/s11682-016-9610-x. **IF (2015): 3.667**
3. Balogh L, Kakuszi B, Papp S, Tombor L, Bitter I, Czobor P. (2017) Neural correlates of error monitoring in adult attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) after failed inhibition in an emotional go/no-go task. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. Doi: 10.1176 / appi. neuropsych. 16100183. **IF (2016): 2,433**
4. Balogh L, Czobor P. (2010) Hibázáshoz kötött eseményfüggő EEG potenciálok a pszichiátriai betegségekben: irodalmi áttekintés. *Psychiatria Hungarica*, 25(2): 121-132.
5. Balogh L, Komlósi S, Papp S, Tombor L, Simon V, Czobor P. (2010) Eseményfüggő agyi potenciál eltérések felnőttkori ADHD-ban: irodalmi áttekintés. *Psychiatria Hungarica* 25 (2): 142-153.

### 10.2. A disszertációtól független közlemények:

1. Papp S, Tombor L, Komlósi S, Balogh L, Simon V, Czobor P (2010): Gamma oszcilláció szinkronizáció szkizofréniában: irodalmi összefoglaló. *Psychiatria Hungarica* 25(3): 190-201.
2. Tombor L, Balogh L, Papp S, Komlósi S, Czobor P (2010). Farmakoelektroencefalográfiás vizsgálatok szkizofrénia gyógyszeres terápiájában. *Gyógyszerészet* 54(6): 330-335.

## **11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Elsőként témavezetőmnek, Dr. Czobor Pálnak szeretném megköszönni az évek során nyújtott nélkülözhetetlen szakmai segítségét, biztatását és emberi támogatását.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Bitter Istvánnak kutatási munkám során nyújtott folyamatos támogatásáért, szakmai iránymutatásáért.

Köszönöm továbbá a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika jelenlegi igazgatójának, Dr. Réthelyi Jánosnak, hogy lehetőséget biztosított a disszertáció elkészítéséhez.

Szeretném megköszönni EEG kutatócsoportunk tagjainak: Kakuszi Brigittának, Komlósi Saroltának, Tombor Lászlónak, Papp Szilviának a kutatásban nyújtott segítségüket. Köszönöm továbbá az ADHD Ambulancia orvosainak, Angyalosi Annának, Kovács Dórának, Pulay Attilának, Simon Viktóriának, Szuromi Bálintnak és Mersich Beatrixnak a betegbevonásban nyújtott közreműködését. Köszönettel tartozom a vizsgálati személyeknek részvételükért.

Kiemelt hálával tartozom szüleimnek és egész családomnak, továbbá Jókai Enikőnek ki nem merülő szeretetükért és támogatásunkért.