

# Diszkinézia vizsgálata figyelemhiányos/hiperaktivitás zavarban

Doktori értekezés

**Keresztény Ágnes**

Semmelweis Egyetem  
Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Balázs Judit Ágnes, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Szily Erika, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Osváth Péter, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kovács József, DsC., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Gonda Xénia, Ph.D., tudományos munkatárs  
Dr. Géczy Anna, Ph.D., egyetemi docens

Budapest  
2017

**TARTALOMJEGYZÉK**

Rövidítések jegyzéke .....	5
1.Bevezetés .....	7
1.1.Figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar (ADHD).....	7
1.1.1. Diagnózis .....	7
1.1.2. Prevalencia .....	8
1.1.3. Az ADHD-val együtt járó terhek.....	9
1.1.4. Etiológia .....	11
1.2. Az ADHD kezelése.....	16
1.2.1. Nem gyógyszeres terápiák.....	16
1.2.2. Gyógyszeres terápiák.....	17
1.3. Gyógyszer által kiváltott mozgászavarok gyermekeknél.....	21
1.3.1. Stimuláns-indukálta diszkinézia ADHD-ban.....	22
2. Célkitűzések .....	26
2.1. Hipotézisek.....	28
3. Módszerek .....	30
3.1. Minta .....	30
3.1.1. Első vizsgálat .....	30
3.1.2. Második vizsgálat .....	30

3.2. Eszközök .....	31
3.2.1. Diagnózis felállítása - gyermek M.I.N.I. interjú .....	32
3.2.2. A diszkinézia mérése - Abnormal Involuntary Movement Scale .....	32
3.3. Statisztikai módszerek .....	33
3.3.1. Első vizsgálat .....	33
3.3.2. Második vizsgálat .....	34
4. Eredmények .....	36
4.1. Első vizsgálat .....	36
4.1.1. Vizsgálati személyek .....	36
4.1.2. Diszkinézia .....	37
4.2. Második vizsgálat .....	43
4.2.1. Vizsgálati személyek .....	43
4.2.2. Különbségek az AIMS összpontszám tekintetében a vizsgálati csoportok között.....	45
4.2.3. Különbségek az AIMS összpontszám tekintetében a vizsgálati csoportok között a különböző testi területeken.....	47
4.2.4. Különbség az AIMS összpontszámában a T1 és T2 mérési időpontban.....	48
5. Megbeszélés .....	50
5.1. Első vizsgálat .....	50
5.2. Második vizsgálat .....	53

5.3. Áttekintő megbeszélés .....	57
5.3.1. Lehetséges mechanizmusok a methylphenidate kezelés és a diszkinéziás tünetek között.....	58
5.4. A vizsgálataink gyakorlati jelentősége.....	60
5.5. Kitekintés.....	62
6. Következtetések .....	64
7. Összefoglalás .....	66
8. Summary .....	67
9. Irodalomjegyzék .....	68
Saját publikációk jegyzéke .....	81
Köszönetnyilvánítás .....	84

## **RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE**

ADHD: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, figyelemhiányos hiperaktivitás zavar

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale

ANOVA: Analysis of Variance, varianciaelemzés

APA: American Psychiatric Association

BNO: Betegségek Nemzetközi Osztályozása

CT: computerized tomography, komputertomográfia

DA: dopamin

DAT1: dopamin transzporter1

DSM: Diagnostic System of Mental Disorders

DRD4: D4 dopamin receptor

ETT TUKÉB: Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

fMRI: functional magnetic resonance imaging, funkcionális mágneses rezonancia képalkotás

GLIMMIX: Generalized Linear Integrated Mixed Model

GLM: Generalized Linear Model

GLMM: Generalized Linear Mixed Models

IBM: International Business Machines

M.I.N.I.: Mini International Neuropsychiatric Interview

MRI: magnetic resonance imaging, mágneses rezonancia képalkotás

MTA: Multimodal Treatment Study of ADHD

NA: noradrenalin

n.s.: nem szignifikáns

PET: Pozitronemissziós tomográfia

SAS: Statistical Analysis System

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

WHO: World Health Organization

## **1. BEVEZETÉS**

### **1.1. Figyelemhiányos/hiperaktivitás-zavar (ADHD)**

A figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) az egyik leggyakoribb gyermekpszichiátriai zavar (Costello és mtsai, 2003). A kórkép számos negatív következménnyel jár az élet különböző területein (Danckaerts és mtsai, 2010), valamint mind az egyén és családja, mind az egész társadalom számára jelentős anyagi megterhelést jelent (National Institutes of Health, 2000).

#### **1.1.1. Diagnózis**

A zavarnak három központi tünetegyüttese van: a figyelemhiány (pl. a személy figyelme könnyen elterelhető, nehézséget okoz számára a figyelem fenntartása, gondatlansági hibákat vét), hiperaktivitás (pl. a személy olyan, „mint akit felhúztak”, gyakran fészkelődik a helyén, gyakran túl sokat beszél) és impulzivitás (pl. nehezebb várakozni, félbeszakít másokat). A pszichés zavarok két fő klasszifikációs rendszere, a Mentális Zavarok Diagnosztikus és Statisztikai Kézikönyve 5. kiadása (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> Edition - DSM-5) (American Psychiatric Association (APA), 2013), valamint a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) 10. kiadása (World Health Organization (WHO), 1992) hasonló tüneteket ad meg az ADHD megállapításához, azonban a diagnózis felállításához szükséges kritériumok mentén némiképpen eltér a két rendszer. A DSM-5 kritériumai szerint a diagnózis felállításához a figyelemhiány és/vagy a hiperaktivitás/impulzivitás 9-9 tünete közül a két terület bármelyikén 6, 17 éves kor felett 5 tünet megléte szükséges (APA, 2013). Ha mindkét területen 6-6 (illetve 17 éves kor felett 5-5) tünet fennáll, azt az ADHD kombinált típusának nevezzük. Ezzel szemben a BNO-10 (WHO, 1992), amely hiperkinetikus zavarnak nevezi ezt a kórképet, a diagnózis felállításához mindhárom területen megköveteli a tünetek jelenlétét: a nyolc figyelemhiányos tünetből legalább hat, az öt hiperaktív tünetből legalább három, és a négy impulzív tünetből

legalább egynek jelen kell lennie. Kritérium, hogy a tünetek ne átmeneti jelleget mutassanak, hanem legalább 6 hónapig fennálljanak.

A kellő számú tünet meglétéén kívül mindkét diagnosztikus rendszerben szerepel az a kritérium, hogy a tünetek funkciókárosodást okoznak (APA, 2013; WHO, 1992). Azonban ezen kritérium esetében is szigorúbb a BNO-10: a diagnózist akkor állítjuk fel, ha az összes kritérium több mint egy helyzetben problémát okoz, míg a DSM-5 szerint elég, ha bármilyen tünet funkciókárosodást okoz több mint egy helyzetben.

A korra vonatkozó kritérium a DSM-5 (APA, 2013) bevezetésével megváltozott a korábbi verzió, a DSM-IV-hez (APA, 1994) képest. A korábbi verzióban 7 éves kor előtt fenn kellett állniuk a tüneteknek. Ez azonban megnehezítette a zavar felnőttkori diagnosztizálását, ami az utóbbi években egyre inkább előtérbe került (Wilens és mtsai, 2004). Az újabb változatban tizenkét év az a korkritérium, ami előtt már számos tünetnek jelen kell lennie.

### **1.1.2. Prevalencia**

Részben azért, mert a két nagy klasszifikációs rendszer eltérő szigorúságú kritériumokat ad meg az ADHD diagnózisához (APA, 2013; WHO, 1992), valamint az egyes kutatásokban alkalmazott mérőeszközök is különböznek, a szakirodalom nagy változatosságot mutat az ADHD prevalenciája tekintetében (Polanczyk és mtsai, 2007). Az irodalom széleskörű áttekintése és a korábbi adatok metaelemzése során Polanczyk és munkatársai (2007) arra a következtetésre jutottak, hogy az ADHD prevalenciája világszerte 5% körül van. Más szerzők 8-12% körülre teszik a zavar gyakoriságát gyermekkorban (Faraone és mtsai, 2003). A hiperkinetikus zavar gyakorisága, amely állapot lényegesen szigorúbb kritériumokon alapul, mint a DSM-5 szerinti ADHD, 1 %-ra tehető az iskoláskorú gyermekek és serdülők körében (WHO, 1992; APA, 2013; Nice Project Team, 2005). A zavar prevalenciájában jelentős nemi különbségeket figyelhetünk meg gyermekkorban: fiúk esetében 2-3-szor gyakrabban fordul elő, mint lányoknál (Polanczyk és mtsai, 2007), klinikai mintán pedig még nagyobb különbséget találunk, ami azt jelezheti, hogy lányok esetében kevésbé feltűnő, a környezet számára kevésbé zavaró tünetek vannak jelen (Biederman és Faraone, 2004). Az ADHD gyakorisága életkor szerint is változatos képet mutat. A zavar felismerése általában az



első iskolaévekre tehető (Goldman és mtsai, 1998). Az életkor előrehaladtával csökken az előfordulása (Costello és mtsai, 2003), ezen belül a hiperaktivitás tünetei gyorsabban szűnnek meg, mint a figyelemhiány vagy az impulzivitás jelei (Biederman és mtsai, 1996; Hill és Schoener, 1996). Mindemellett a zavar az esetek 35-66%-ban nem szűnik meg teljesen, hanem felnőttkorban is folytatódik (Biederman és mtsai, 2010; Weiss és mtsai, 1985). Kessler és munkatársai (2006) a felnőttkori ADHD prevalenciáját, a DSM-IV diagnosztikai kritériumokat véve alapul, 4,4%-ra becsülik és felnőttkorban a férfi-nő arány jelentősen közeledik egymáshoz. Azoknál a személyeknél, akiknél fiatal felnőttkorig fennmarad az ADHD, szignifikánsan nagyobb arányú komorbiditás, funkciókárosodás van jelen, mint azoknál a személyeknél, akiknél erre az életkorra elmúlik a zavar (Biederman és mtsai, 2010).

### **1.1.3. Az ADHD-val együtt járó terhek**

Az ADHD gyakran jár együtt funkció- és életminőség romlással, ami mind az érintett személy, mind a családja, környezete számára distressz forrása lehet (Goldman és mtsai, 1998). Egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva az ADHD-s gyermekek életminősége szignifikánsan rosszabb számos területen belül (Danckaerts és mtsai, 2010; Velő és mtsai, 2013; Velő és mtsai, 2014), valamint ez az összefüggés felnőttek esetében is fennáll (Agarwal és mtsai, 2012). Danckaerts és munkatársai (2010) összefoglaló tanulmányukban arról számoltak be, hogy az ADHD-ban szenvedő gyermekek életminőség-romlása összemérhető a krónikus szomatikus betegségben szenvedőkével, illetve habár a fizikai területeken jobb életminőséget mutatnak, mint a krónikus szomatikus beteg gyermekek, a pszichoszociális területek nagyobb mértékben károsodnak az ADHD diagnózisú gyermekeknél. Ezen kívül az ADHD-ban látható életminőség-romlás összemérhető más mentális betegségek hatásával is (Danckaerts és mtsai, 2010). Danckaerts és munkatársai (2010) felvetik, hogy valószínűleg az élet néhány területén a mentális betegségek hasonlóan rombolóak, más területekre gyakorolt hatásuk viszont a zavar jellegétől függ, így pl. depressziós gyermekekhez viszonyítva az ADHD diagnózisú gyermekeknél gyakoribbak a viselkedési problémák és nagyobb a

családi tevékenységek érintettsége, azonban kevesebb érzelmi problémáról számolnak be.

Mint látjuk, az ADHD önmagában is jelentős életminőség-romlással jár együtt, tovább árnyalja azonban a képet, ha figyelembe vesszük az ADHD mellett jelen lévő komorbid pszichiátriai zavarokat. Korábbi vizsgálatok azt mutatják, hogy ADHD diagnózisú gyermekeknél az esetek felében-kétharmadában fennáll legalább egy komorbid pszichiátriai zavar (Balázs és Gádoros, 2005; Biederman és mtsai, 1991; Huh és mtsai, 2011), még hozzá serdülőknél nagyobb arányban vannak jelen, mint gyermekeknél (Huh és mtsai, 2011; Keresztény és mtsai, 2012). A vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy mind externalizáló zavarok, mint oppozíciós zavar, viselkedési zavar, pszichoaktív szerhasználat, tik zavar, mind internalizáló zavarok, mint depresszív zavarok, szorongásos zavarok megjelennek ADHD mellett (Biederman és mtsai, 1991; 2010; Huh és mtsai, 2011; Keresztény és mtsai, 2012). Mindemellett kiemelt jelentőségű az ADHD és a viselkedészavarok együttjárása, amit a BNO-10 külön zavarnak definiál hiperkinetikus magatartászavar elnevezéssel (WHO, 1992). Ez a kórkép rosszabb prognózist mutat, illetve súlyosabb tünetekkel és neurokognitív hiányokkal jár, mint a két kórkép külön-külön. Az ADHD melletti komorbid zavarok jelentősége abban is áll, hogy hozzájárulnak az ADHD melletti rosszabb életminőséghez (Danckaerts és mtsai, 2010; Dallos és mtsai, 2014).

Külön figyelem irányul az ADHD mellett megjelenő öngyilkos magatartásra. Alaposan vizsgált összefüggés az öngyilkos magatartás és a depresszió kapcsolata (pl. Rihmer, 2001), azonban az utóbbi években egyre több kutatás fókuszál az öngyilkos magatartás és az ADHD közötti összefüggésre (pl. Balázs és mtsai, 2014; Impey és Heun, 2012; Lam, 2005; Manor és mtsai, 2010). Impey és Heun (2012) összefoglaló tanulmányukban arra a következtetésre jutottak, hogy öngyilkos magatartású személyekre 1,5-2-szer olyan magas arányban volt jellemző az ADHD, mint a kontroll személyekre. Impey és Heun (2012) cikkükben felvetették, hogy az öngyilkos magatartás és az ADHD kapcsolata között nagy szerepet játszhatnak az ADHD mellett társuló komorbid zavarok. A felvetést kutatócsoportunk megerősítette: vizsgálatunkban, amelyet klinikai gyermek mintán végeztünk, azt találtuk, hogy az ADHD tünetei és az öngyilkos magatartás között a komorbid kórképek tünetei mediáltak (Balázs és mtsai,

2014). Az összefüggésben szerepet játszó kórképek életkor szerint változtak: 12 éves gyermekek esetében szorongásos zavarok, 12 éves kor felett pedig hangulatzavarok és szerhasználat voltak a szignifikáns mediátorok.

#### **1.1.4. Etiológia**

Az ADHD patofiziológiájának felderítésére számos vizsgálat tett kísérletet. Habár, ahogy fentebb olvasható, jelenleg az ADHD diagnózisa viselkedéses tünetek megfigyelésén alapul (APA, 2013, WHO, 1992), és nincs olyan biomedikális laboratóriumi teszt, amely alkalmas lenne erre a feladatra, kutatások eredményei alapján valószínű, hogy a zavarnak jelentős neurobiológiai háttere van (Tripp és Wickens, 2009). Más pszichiátriai zavarokhoz hasonlóan az ADHD is egy multikauzális kórképnek tűnik, amelynek kialakulásában mind genetikai, mind környezeti faktorok szerepet játszanak, eltérő súllyal. Az alábbiakban ezeket a lehetséges tényezőket mutatom be.

A kutatások erőteljes genetikai meghatározottságot mutatnak. A családi vizsgálatok azt találták, hogy az ADHD-t családi halmozódás jellemzi (Faraone és Biederman, 1994). Az ikervizsgálatok alapján is nagymértékű a genetika hatása: monoizigóta ikreknél 92%-os, dizigóta ikreknél pedig 33%-os konkordanciát mutattak ki (Goodman és Stevenson, 1989; Gillis és mtsai, 1992); a heritabilitás összességében 75%-körül van (Biederman és Faraone, 2005). Az előbbieket mellett adoptációs vizsgálatok eredményei is hozzájárultak a gének szerepének hangsúlyozásához az ADHD-ban: örökbefogadott ADHD-s gyermekek örökbefogadó szüleinél kisebb a valószínűsége az ADHD előfordulása, mint ADHD-s gyermekek biológiai szüleinél (Sprich és mtsai, 2000). A molekuláris genetikai vizsgálatok alapján többek között az alábbi gének szerepe valószínűsíthető a zavar kialakulásában: az öt dopamin (DA) receptor közül a szakirodalom elsősorban a D4 DA receptor (DRD4) gént emeli ki: valószínűleg a 7-szeres ismétlődésű allélja kapcsolódik a zavarhoz (La Hoste és mtsai, 1996). Ezen kívül egyes tanulmányok szerint érintett lehet a D1 receptor gén (Arnsten, 2006), a D2 receptor gén (Comings és mtsai, 1991), és a D5 DA receptor gén (Tripp és Wickens, 2009), azonban az eredmények még nem egyértelműek. Szintén a DA rendszerrel kapcsolatos az a másik gén, amelyet még számos tanulmány kiemel: a DA

transzporter (DAT) gén 10-szeres ismétlődésű (480-bp) allélja (Cook és mtsai, 1995; Swanson és mtsai, 2000). A DAT gén szerepe különösen jelentős, mivel, mint később látni fogjuk, a DAT végzi a DA neurotranszmitter visszavételét a szinaptikus részből, és így nagy szerepet játszik az ADHD patomechanizmusában, valamint a gyógyszeres terápián belül a stimulánsok hatásmechanizmusában (Tripp és Wickens, 2009). Újabb kutatások szerint a DA-nal kapcsolatos gének mellett jelentősnek látszik a noradrenalinhoz (NA) kapcsolódó gének szerepe is (Arnsten, 2006). Habár mind a DRD4, mind a DAT gén magas rizikójú allélja kapcsolatot mutat az ADHD-val, ez a kapcsolat mérsékelt, így egyértelmű, hogy más tényezők is szerepet játszanak a zavar kialakulásában (Swanson és mtsai, 2000), valamint az adatokból az valószínűsíthető, hogy a zavar genetikai hátterében több, mérsékelt hatású gén interakciója áll (Faraone és Biederman, 1998).

Összességében a genetikai vizsgálatok eredményeit tekintve Swanson és munkatársai (2000) felvetik, hogy a genetikai faktorok egyrészt egy szubszenzitív D4 receptoron, másrészt egy, a DA visszavételében túlzottan hatékony DAT-en keresztül hathatnak. A szerzők szerint ez az elképzelés magyarázhatja azt is, hogy a DA agonista gyógyszerek, mint a methylphenidate (lásd később), miért hatékonyak a zavar kezelésében.

A zavar kialakulásának központi idegrendszeri hátterét legjobban azok az elméletek magyarázzák, amelyek a frontostriatális agyi területek, illetve a DA, valamint a NA neurotranszmitterek diszfunkcióját feltételezik (Faraone és Biederman, 1998; Biederman és Faraone, 2005). A pontos patomechanizmus feltárását neuropszichológiai, agyi képalkotó- és neurotranszmitter vizsgálatok teszik lehetővé (Faraone és Biederman, 1998).

Ha a zavar *neuropszichológiai szintjét* tekintjük, a vizsgálatok számos különböző feladattípusban mutattak ki különbséget ADHD diagnózisú és normál kontroll gyermekek között (Tripp és Wickens, 2009), amelyek közül a leginkább érintett területek a végrehajtó funkciók és a motiváció voltak (Nigg, 2005). A végrehajtó funkciók a viselkedés és a figyelem összehangolásáért, irányításáért felelősek olyan folyamatokkal, mint pl. a munkamemória, a nem megfelelő cselekvések, gondolatok és

érzelmekek gátlása, a tervezés, az impulzuskontroll, a mentális felxibilitás, valamint a cselekvések elindítása és monitorozása (Arnsten, 2006). A végrehajtó funkciók esetében megkülönböztethetünk ún. hideg végrehajtó funkciókat, amelyek az absztrakt, kontextustól független problémák esetén aktiválódnak, és a ventrolaterális és dorzolaterális fronto-striatális, fronto-cerebelláris és fronto-parietális idegi körökhöz kapcsolódnak, valamint ún. meleg végrehajtó funkciókat, amelyek az érzelmekek és a motiváció szabályozásában játszanak szerepet, és a mezolimbikus ventromediális és orbitofrontális-striatális és limbikus területekhez köthetőek (Cubillo és mtsai, 2012). Az ADHD-s gyermekek és felnőttek mindkét területen mutatnak deficiteket (Cubillo és mtsai, 2012). A végrehajtó funkciók közül főként a vigilancia, a munkamemória és a válaszgátlás érintettek a zavarban (Nigg, 2005). A végrehajtó funkciók és a motiváció közül előbbi terület a figyelemhiány tüneteivel áll kapcsolatban, utóbbi terület kapcsán pedig leginkább a megerősítésekre adott válaszok eltérése jelentős ADHD-ban (pl. inkább a kisebb azonnali, mint a késleltetett nagyobb jutalmat választják), ami az impulzivitás tüneteivel függhet össze (Tripp és Wickens, 2009). ADHD-s gyermekeknél a végrehajtó funkciók károsodása hasonló ahhoz, amit frontális lebeny sérült felnőttek esetében láthatunk, így ezek a neuropszichológiai eredmények alátámasztják, hogy az ADHD hátterében szerepe van a frontális lebeny, vagy a frontális lebenyhez kapcsolódó kéreg alatti területek diszfunkciójának (Faraone és Biederman, 1998).

A *strukturális agyi képalkotó eljárások*, mint a komputertomográfia (computerized tomography, CT) vagy a mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging, MRI) eredményei több területen is találtak eltérést ADHD-s és normál kontroll személyek között (Castellanos és mtsai, 2002; Krain és Castellanos, 2006). A teljes agyi méretet tekintve a kutatási eredmények egyértelműen abba az irányba mutatnak, hogy az ADHD-s gyermekek és serdülők agyának mérete átlagosan szignifikánsan kisebb, mint az egészséges gyermekeké, és ez a különbség mind a négy nagy agyi lebennyel kapcsolatban fennáll (Krain és Castellanos, 2006). Ezek a méretbeli eltérések az ADHD-s gyermekeknél nem tulajdoníthatók stimuláns kezelés hatásának, mivel nem kezelt ADHD-s gyermekeknél legalább annyira kifejezettek, mint stimuláns kezelés alatt álló ADHD-s gyermekeknél (Castellanos és mtsai, 2002). Az agy egyes területeit tekintve már nem ennyire egységes a kép, azonban mégis úgy tűnik, hogy az ADHD-s gyermekeknél egészséges kontrollal összehasonlítva csökkent méretet mutat a

frontális lebeny, a bazális ganglionok (elsősorban a nucleus caudatus és a globus pallidus), a corpus callosum és a kisagy (Arnsten, 2006; Krain és Castellanos, 2006). A kutatások eredményei alapján azt is láthatjuk, hogy a fentebb említett területeken a csökkent méret kapcsolatban van a súlyosabb ADHD tünetekkel (Krain és Castellanos, 2006). Az agyi képalkotó eljárások ezen területek esetében a két félteke közötti szimmetriabeli eltéréseket is kimutattak, azonban a kutatások ezzel kapcsolatban nem jutottak konzisztens eredményekre, így további vizsgálatok szükségesek (Krain és Castellano, 2006). Árnyalja a képet, hogy legalábbis a nucleus caudatus esetében, amely terület szerepet játszhat az ADHD-val társuló motoros eltérésekben, életkorfüggő eltéréseket találtak: a csökkent méret csak kora serdülőkorig volt kimutatható (Castellanos és mtsai, 2002).

A *funkcionális agyi képalkotó eljárások*, mint pl. a pozitron emissziós tomográfia (positron-emission tomography, PET) és a funkcionális MRI (fMRI) összhangban vannak a fentebb leírt adatokkal. Amellett, hogy az fMRI vizsgálatok megerősítették az ADHD frontostriális deficit hipotézisét, további területekben megmutatkozó működésbeli hiányokra is rámutattak (Cubillo és mtsai, 2012). Így a vizsgálatok ADHD-s személyeknél a kontroll személyekhez képest csökkent aktivitást, véráramlást vagy metabolizmust találtak a dorzolaterális prefrontális kéregben/az inferior frontális kéregben, az anterior cingulumban, a bazális ganglionokban (putamen, nucleus caudatus), a suplementer motoros areában és a temporo-parietális kéregben (Arnsten, 2006; Cubillo és mtsai, 2012; Teicher és mtsai, 2000). Mind felnőttek, mind serdülők esetében kimutathatóak voltak működésbeli eltérések egyes agyi területeken (Faraone és Biederman, 1998). Az fMRI vizsgálatokból azt is tudjuk, hogy ezek a funkcionális eltérések nem csak egyes különálló, agyi területeket érintik, hanem az egyes régiók közötti funkcionális kapcsolatokat is (Cubillo és mtsai, 2012).

A *neurotranszmitter vizsgálatok* három forrásból táplálkoznak: egyrészt az ADHD kezelésében használt gyógyszerek hatásmechanizmusából, másrészt állatkísérletekből, harmadrészt agyi képalkotó eljárások eredményeiből tudunk következtetni arra, hogy milyen neurotranszmitterek játszanak szerepet a zavarban (Biederman és Faraone, 2005; Dougherty és mtsai, 1999). A zavar kezelésében szerepet játszó gyógyszerek, elsősorban a stimulánsok hatásmechanizmusáról a 1.2.2.

Gyógyszeres terápiák című fejezetben írok részletesen. Az állatkísérletek a DA és a NA neurotranszmitterek diszfunkcióját mutatták ki az ADHD hátterében (Russel és mtsai, 2005). Egy neurotranszmitterek működésének vizsgálatát célzó, agyi képzőanyag eljárással végzett vizsgálat kimutatta, hogy ADHD-s felnőtteknél 70%-kal megnőtt a DA szinaptikus térből való visszavételéért felelős DAT-ek száma egészséges felnőttekhez képest (Dougherty és mtsai, 1999), amely eredmény szintén alátámasztja a DA diszfunkció szerepét a zavar hátterében.

A DA diszfunkció egyértelmű kapcsolatot mutat az ADHD magtüneteivel, elsősorban a túlzott motoros aktivitással, valamint a kognitív tünetekkel (Solanto, 2002). Az ADHD-ban megjelenő túlzott motoros aktivitás hátterében feltehetően a striátumnak, vagy a striátum kérgi szabályozásának a diszfunkciója áll (Solanto, 2002). A dorzális striátum fontos szerepet tölt be a szándékos motoros válaszok kiválasztásában, elindításában és végrehajtásában. Az ADHD-ban jelenlévő motoros tüneteknél két párhuzamos agyi pálya játszhat szerepet, amelyek a prefrontális-striatális-thalamo-kortikális idegi köröket érintik (Castellanos, 1997). Az egyik pálya a prefrontális kéregtől a globus pallidus internalis részén keresztül a thalamus-hoz vetül, és felerősíti (a gátlás csökkentésén keresztül) a kérgi outputot. Ha ezen pályán csökken a DA aktivitás, akkor az hasonló jellegű nehézséget okoz a mozgások elindításában, mint amit Parkinson-kór esetében láthatunk. A másik pálya a globus pallidus externalis részén keresztül halad, gátolva a kérgi outputot. Itt a DA csökkenése túlzott mozgásos outputhoz vezethet. Így az ADHD-ban megfigyelhető túlzott motoros aktivitás az első pályán megfigyelhető DA túlműködéssel, vagy a második pályán meglévő DA alulműködéssel hozható kapcsolatba. Összességében elmondható, hogy a prefrontális kéreg diszfunkciója, amely számos kéreg alatti területtel, pl. a striátummal áll összeköttetésben, csökkentheti ezen területeken a gátlást, ami hozzájárulhat a motoros funkciók szabályozásának diszfunkciójához (Solanto, 2002).

Az ADHD-ban megfigyelhető kognitív diszfunkciók elsősorban a végrehajtó funkciók károsodását jelentik, ami szintén szoros összefüggést mutat a DA diszfunkciójával (Solanto, 2002). Főemlősöknél és egészséges felnőtteknél kimutatták, hogy a D1 és D2 receptorok agonistái javítják, az antagonisták viszont csökkentik a munkamemória és a végrehajtó funkciók működését (Solanto, 2002).

Mivel vizsgálatok alapján a heritabilitás 1,0 érték alatt van, feltételezhető, hogy környezeti tényezők is szerepet játszanak a zavar kialakulásában. Úgy tűnik, hogy ezek között mind biológiai, mind pszichoszociális tényezők szerepet kapnak (Sprich-Buckminster és mtsai, 1993; Biederman és mtsai, 1995). Előbbi csoportba tartoznak az olyan terhességgel és a szüléssel kapcsolatos komplikációk, mint pl. az anya rossz egészsége, az anya életkora, az anya dohányzása vagy alkoholfogyasztása várandósság alatt (Casey és mtsai, 2007). A rizikófaktorok ezen típusánál úgy tűnik, inkább a krónikus hatás, mint az egyszeri trauma jellemző (Faraone és Biederman, 1998). A zavar kialakulásában valószínűleg szerepet játszó pszichoszociális tényezők közé tartozhatnak pl. a szocioökonómiai státusz, illetve a családi funkcionálás. Ezek a pszichoszociális faktorok inkább a gyermekek adaptív funkcionálásának és érzelmi jóllétének egy általánosabb prediktorait jelentik, nem pedig az ADHD-ra specifikus tényezőkről van szó (Faraone és Biederman, 1998).

## **1.2. Az ADHD kezelése**

Mivel az ADHD egy krónikus, hosszan fennálló neuropszichiátriai állapot, általában az érintett gyermekek, serdülők, illetve felnőttek kezelése is éveken át tart (Goldman és mtsai, 1998). A zavar terápiájára rendelkezésünkre állnak mind olyan nem-gyógyszeres, mind olyan gyógyszeres módok, amelyek hatékonysága kísérleti evidenciákon alapul, a számos elterjedt, de evidenciákkal nem alátámasztott kezelési mód mellett (Goldman és mtsai, 1998, Pelham és mtsai, 1998). Ezek a terápiák különböző hatékonysággal működnek, azonban elmondható, hogy az ADHD kezelésében hatásosabbnak bizonyul a gyógyszeres kezelés, mint a nem gyógyszeres terápia önmagában, míg a leghatásosabb a gyógyszeres és nem-gyógyszeres terápiák kombinált alkalmazása (Goldman és mtsai, 2008, MTA Cooperative Group, 2004a). A szakirodalomban széles körben elfogadott, hogy a zavar kezelésénél multimodális intervencióra kell törekedni (Graham és mtsai, 2011).



### **1.2.1. Nem gyógyszeres terápiák**

A nem-gyógyszeres kezelési formák magukba foglalják az érintett személyek (az ADHD diagnózisú személy maga, szülők, pedagógusok) edukációját, a pszichoterápiás eszközöket, elsősorban a kognitív viselkedés-terápiát, valamint szociális intervenciókat (Biederman és Faraone, 2005; Goldman és mtsai, 1998). A viselkedésterápia a specifikus intervenciók széles körét lefedi, amelyek mind a viselkedés megváltoztatását célozzák meg (American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement, 2001). Olyan technikák tartoznak ide, mint pl. az azonnali pozitív megerősítés, a time-out, jutalmazó rendszer, vagy a jutalom megvonása (American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement, 2001). A viselkedésterápia mellett a klinikusok, a szülők és a pedagógusok gyakran az otthoni és az iskolai környezet megváltoztatását is megcélozzák. Így például olyan strukturált környezetet hozzanak létre, amely segíti a figyelem fókuszálását és csökkenti a lehetőséget a figyelem elterelhetőségére (American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement, 2001).

### **1.2.2. Gyógyszeres terápiák**

Az ADHD gyógyszeres kezelése a pszichoszociális terápiákhoz képes sokkal szélesebb körben elterjedt, valamint ezt a kezelési módot több empirikus vizsgálat támasztja alá (Pelham és mtsai, 1998). A zavar kezelésére használt gyógyszerek a stimulánsok (pl. methylphenidate, dexamfetamine) és a nem stimuláns szerek, mint az atomoxetine, guanfacine, és clonidine (Faraone és mtsai, 2015; Graham és mtsai, 2011).

Az ismert stimulánsok közé a methylphenidate, és a dexamfetamine és a pemoline tartoznak, amelyek közül a methylphenidate a leggyakrabban felírt gyógyszer és hazánkban is ez van törzskönyveztve (Safer, 2016; Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2009). Számos vizsgálat kimutatta, hogy a stimulánsok javítják az ADHD viselkedési és kognitív aspektusait (Santosh és Taylor, 2000). A methylphenidate például javítja a

zavar magtüneteit, így csökkenti a hiperaktivitást és az impulzivitást, valamint javítja a figyelmet (Goldman és mtsai, 1998; Kimko és mtsai, 1999; Pelham és mtsai, 1998). Ezen kívül javul a tanulás, a rövid távú emlékezet, a reakcióidő, összességében javul az osztálytermi viselkedés és az iskolai teljesítmény, csökkenti az agresszív viselkedést és javítja a társas interakciókat (Goldman és mtsai, 1998; Kimko és mtsai, 1999; Pelham és mtsai, 1998). A stimuláns kezelés a megfigyelhető iskolai és társas viselkedésre, valamint a magtünetekre fejt ki a legerőteljesebb hatást, az intelligencia- és teljesítményteszteken mért képességekben mérsékelt változást okoz (American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement, 2001). A stimulánsok közül a methylphenidate hosszú távú hatásának felmérését célozta a Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA) vizsgálat (MTA Cooperative Group, 1999). A hosszú távú (14 hónapos) methylphenidate kezelés, valamint ennek kombinálása viselkedésterápiával hatékonyabban csökkentette az ADHD, valamint a társuló oppozíciós zavar (oppositional defiant disorder, ODD) tüneteit, mint a viselkedésterápia önmagában (MTA Cooperative Group, 2004a), és ez az összefüggés a kezelést követő 10 hónapos utánkövetés során is megmaradt, habár a kezelés hatása csökkent (MTA Cooperative Group, 2004b).

Az ADHD diagnózisú gyermekek 70-80%-ban pozitív választ adtak stimuláns kezelésre, ami az orvostudományban egy igen magas válaszadási arány (Pelham és mtsai, 1998). A gyermekek további 20-30%-a esetében vagy nem hat a gyógyszer, vagy pedig olyan mellékhatást okoz, ami meggátolja a gyógyszer további szedését (Pelham és mtsai, 1998).

Korábban fennállt az a nézet, hogy a stimulánsok hatásmechanizmusa paradox: míg ADHD-s személyekre nyugtató hatással van, egészséges személyek esetében stimuláló hatást fejt ki, valamint patkánykísérletekben is növelte a lokomotoros aktivitást (Arnsten, 2006). Ma már tudjuk, hogy ezen eredmények módszertani hiba következményei, és kis, terápiás dózisban adott stimuláns mind normál, mind ADHD diagnózisú személyeknél javítja a végrehajtó funkciókat és segít a figyelem fókuszálásában, valamint a patkánykísérletekben is csökkenti a lokomotoros aktivitást (Arnsten, 2006).

A stimulánsok hatásmechanizmusa még nincs teljesen feltárva, de valószínűleg a DA neurotranszmitter reuptake gátlásával van összefüggésben (Volkow és mtsai, 2001), és feltehetően a NA rendszer is érintett (Solanto, 1998). A stimulánsok (a methylphenidate és a D-amfetamin) hozzákötődnek a DA és a NA transzporterhez, amivel legátolják a neurotranszmitter visszavételét, valamint a D-amfetamin serkenti a neurotranszmitter kibocsátást (Solanto, 2002, Volkow, 1998). A stimulánsok növelik az ADHD és normál diagnózisú gyermekeknél a frontális aktivitást (Santosh és Taylor, 2000): erőteljesen megnő a NA és a DA kibocsátás a prefrontális kéregben (Arnsten, 2006; Vaidya és mtsai, 1998), amely terület – ahogyan a 1.1.4. Etiológia című fejezet ADHD és a központi idegrendszer alfejezetében leírtam – szoros összefüggést mutat az ADHD vezető tüneteiben is nagy szerepet játszó végrehajtó és motoros funkciókkal. A gyógyszer striátumra gyakorolt hatása összetettebb képet mutat (Solanto, 2002). PET vizsgálatok azt mutatták ki, hogy ezen a területen megnőtt a metabolizmus normál felnőttek esetében klinikailag releváns dózisu methylphenidate bevitelét követően (Volkow és mtsai, 1998). Másrészt egy fMRI vizsgálatban a szerzők azt találták, hogy methylphenidate bevitel növeli az aktivitást a striátumban ADHD-s gyermekeknél, azonban csökkenti az aktivitást nem ADHD-s gyermekeknél (Vaidya és mtsai, 1998).

A stimulánsoknak klinikai hatásuk mellett különböző, alaposan vizsgált és leírt mellékhatásaik is vannak (Graham és mtsai, 2011; Ritalin 10 mg tabletta alkalmazási előirat, 2015; Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előirat, 2015). A nem kívánt hatások vagy mellékhatások csoportosítási szempontjai közül az egyik a tünet gyakoriságának becslése. Ennek alapján elkülöníthetünk nagyon gyakori ( $\geq 1$  személynél fordul elő 10-ből), gyakori ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) mellékhatásokat, illetve olyanokat, amelyek gyakorisága a szakirodalomból nem becsülhető meg (Ritalin 10 mg tabletta alkalmazási előirat, 2015; Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előirat, 2015). Másik felosztásban aszerint csoportosíthatjuk a mellékhatásokat, hogy mely szervrendszert érintik (Ritalin 10 mg tabletta alkalmazási előirat, 2015; Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előirat, 2015). Így a methylphenidate esetében, a szakirodalomban leggyakrabban említett és a ritkánál gyakrabban megjelenő mellékhatásokat kiemelve megkülönböztethetünk neurológiai tüneteket (fejfájás, remegés, szédülés, szédáltság), pszichiátriai tüneteket

(alvászavar, irritabilitás, agresszió, szorongás, sírásra való hajlam, motoros tik), szív- és érrendszeri tüneteket (megnövekedett pulzusszám, szisztolés és diasztolés vérnyomás, szívritmuszavar), és emésztőrendszeri tüneteket, valamint anyagcsere- és táplálkozási betegségek tüneteit (testsúly és testmagasság növekedésének csökkenése, csökkent étvágy, hasi fájdalom, hányinger, hányás, hasmenés, székrekedés) (Graham és mtsai, 2011; Ritalin 10 mg tabletták alkalmazási előirat, 2015; Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előirat, 2015). Dolgozatom szempontjából kifejezetten fontos és érdekes, hogy bár igen kevés adat támasztja alá (lásd később), bekerült a methylphenidate mellékhatásprofiljába a diszkinézia (Ritalin 10 mg tabletták alkalmazási előirat, 2015; Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előirat, 2015). Disszertációmban bemutatott vizsgálatainknak ezért kiemelt klinikai jelentősége van.

A mellékhatások általában enyhék, átmeneti jelleggel jelentkeznek, és függenek a dózistól (Santosh és Taylor, 2000). A legtöbb mellékhatás könnyen kezelhető a megfelelő dózis beállításával vagy a gyógyszer beszedésének időzítésével (American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement, 2001). Az ADHD stimuláns általi kezelése mellékhatásainak megállapításakor nagyon fontos elkülöníteni azokat a negatív hatásokat, amelyek a gyógyszernek köszönhetőek azoktól a tünetektől, amelyek az ADHD jellegéből fakadnak, valamint az olyan tünetektől, amelyek gyógyszert nem szedő, egészséges populációban éppen olyan gyakran fordulnak elő, mint a gyógyszerrel kezelt ADHD csoportban (Graham és mtsai, 2011). Így például a szakirodalomban felmerül az ADHD gyógyszeres kezelése okozta hirtelen szívhalál kérdése. Graham és munkatársai (2011) leírják, hogy habár több riport is érkezik ilyen esetekről, ha minden tényezőt figyelembe véve hasonlítjuk össze az általános gyermekpopulációban megjelenő hirtelen szívhalál gyakoriságával, valószínűleg nem találunk különbséget a két csoportban. Mindamelllett a szerzők sem zárják ki a lehetőségét ennek a letális mellékhatásnak nagyon ritka esetekben. Az öngyilkos magatartás esetében – amit a Ritalin 10 mg tabletták alkalmazási előirata (2015) és a Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előirat (2015) nagyon ritka mellékhatásnak ír le – szintén figyelembe kell venni az ADHD és az öngyilkos magatartás kapcsolatát,

különös tekintettel az ADHD melletti komorbid zavarokra (pl. depresszió) (Graham és mtsai, 2011).

A methylphenidate gyorsan felszívódik a szervezetben: koncentrációja a vérben 1-3 órán belül éri el a maximumát (Kimko és mtsai, 1999). A többi stimulánshoz hasonlóan a methylphenidate is a DA és a NA rendszeren keresztül hat: gátolja a DA transzportert, és így a DA visszavételt, elősegíti a DA kibocsátását. A methylphenidate így megváltoztatja a DA aktivitását a nigrostriatális és a meso-kortiko-limbikus dopaminerg pályákon, valamint a NA aktivitást a locus coeruleus-kéreg pályákon (Masellis és mtsai, 2002). Hatéves kor felett alkalmazható az alkalmazási előírat alapján, mely a rendelkezésünkre álló vizsgálatokon alapul (Ritalin 10 mg tabletta alkalmazási előírat, 2015; Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előírat, 2015; Nice Project Team, 2005; Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2009). A methylphenidate-nak mind rövid hatású, mind hosszú hatású készítménye rendelkezésre áll: előbbi 4 órán keresztül hat, utóbbi hatása 6-8, vagy akár 10-12 órán át tart (Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2009).

Az ADHD nem stimuláns jellegű gyógyszeres terápiájaként az atomoxetine áll rendelkezésünkre (Biederman és Faraone, 2005). Az atomoxetine szelektív NA visszavétel gátló szer, amely elsődlegesen a preszinaptikus NA transzporter gátlásán keresztül fejti ki a hatását, és minimális mértékben képes kötődni más adrenalin, vagy egyéb neurotransmitter transzporterekhez, vagy receptorokhoz (Michelson és mtsai, 2001). Vizsgálatok kimutatták, hogy az atomoxetin hatékony és biztonságos eszköze az ADHD kezelésének (Kelsey és mtsai, 2004; Michelson és mtsai, 2001). A gyógyszer olyan hatévesnél idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek kezelésére javasolt, akiknél ADHD diagnózisa áll fenn (Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2009; Strattera 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg alkalmazási előírat, 2015). A kezdő dózis egy hét alatt fokozatosan növelendő a hatékony dózis eléréséig, és ezután a dózis egyszeri, reggeli, vagy pedig két részletben, reggel és este történő bevétele történik, hatása 24 órán át kitart (Kelsey és mtsai, 2004). A gyógyszer hatékonyan csökkenti az ADHD tüneteit, valamint javítja a társas és iskolai funkcionálást, valamint komorbid kórképek esetén ezen tünetekre is jótékony hatásúnak bizonyult, pl. oppozíciós zavar esetén az oppozíciós zavar tüneteit is javítja (Kelsey és mtsai, 2004; Michelson és mtsai, 2001,

Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2009). A gyógyszer jól tolerálható, mellékhatásprofilja kedvezőnek bizonyult (Michelson és mtsai, 2001).

### **1.3. Gyógyszer által kiváltott mozgászavarok gyermekeknél**

A DA rendszerre ható, pszichiátriai zavarokban használatos gyógyszerek gyakori mellékhatása a mozgászavar, így például a Parkinson-kór kezelésében alkalmazott levodopa gyakori mellékhatása a diszkinézia (Heinrich, 2002), illetve antipszichotikumok krónikus használata vagy megvonása is kiválthat tardív diszkinéziát (Gay és Ryan, 1994). Hasonlóan a felnőttekhez, gyermekkori pszichiátriai zavarok kezelése esetében is a dopaminerg és a DA gátló gyógyszerek azok, amelyek a leggyakrabban összekapcsolódnak kiváltott mozgászavarokkal (Gilbert, 2008). Sajnálatos módon a legtöbb erre vonatkozó információ esettanulmányokból származik, és kevés az erre vonatkozó szisztematikus vizsgálat (Gilbert, 2008). A kérdés vizsgálata azért is fontos, mert összességében gyermekkorban gyakori mellékhatásként jelennek meg a mozgászavarok a különböző gyógyszerek mellett (Gilbert, 2008). Mozgással kapcsolatos mellékhatások jelenhetnek meg például a hagyományos, illetve az atípusos antipszichotikumok esetében, amelyek a DA receptorok blokádján keresztül fejtik ki a hatásukat. Ezeket a szereket nem csak gyermekkori pszichotikus zavarokban használják, hanem a hangulat stabilizálására, agresszió esetén, illetve autizmus spektrum zavarban is (Gilbert, 2008). Ezeknek a szerekeknek a mellékhatásai között szerepelhet parkinsonizmus, disztónia, tikek, tremor, diszkinéziák és akatízia, amelyek a striatális, illetve esetleg a kérgi DA receptorok gátlásával lehetnek összefüggésben (Gilbert, 2008). A gyógyszerek által kiváltott mozgászavarok másik nagy csoportja a stimuláns-indukálta diszkinézia ADHD-ban, amelyről a következő fejezetben írok.

#### **1.3.1. Stimuláns-indukálta diszkinézia ADHD-ban**

Az elmúlt néhány évtizedben, különösen az utóbbi években egyre több esettanulmány jelent meg, amelyek felvetik a stimuláns (leginkább methylphenidate) kezelés és a diszkinéziás tünetek közötti kapcsolat lehetőségét (Balázs és mtsai, 2007; Case és McAndrew, 1974; Gay és Ryan, 1994; Heinrich, 2002; Hollis és Thompson,

2007; Marti és mtsai, 2013; Mattson és Calverley, 1968; Mendhekar és Andrade, 2008; Morgan és mtsai, 2004; Potter és mtsai, 2012; Sallee és mtsai, 1989; Senecky és mtsai, 2002; Singh és mtsai, 1983; Sleator, 1975; Thiel és Dressler, 1994; Yilmaz és mtsai, 2013; Weiner és mtsai, 1978; Willemsen és van der Wal, 2008). Balázs és munkatársai (2007) felosztása alapján az ezekben bemutatott eseteket két csoportra lehet osztani. Az első csoportba olyan esetek tartoznak, amelyeknél a diszkinézia késői kezdetű, vagyis több héttel a stimuláns első bevétel után jelent meg, és csak néhány hónappal a terápia befejezését követően múlt el (Gay és Ryan, 1994; Mattson és Calverley, 1968; Mendhekar és Andrade, 2008; Morgan és mtsai, 2004; Potter és mtsai, 2012; Sallee és mtsai, 1989; Singh és mtsai, 1983; Thiel és Dressler, 1994; Weiner és mtsai, 1978). Egy konkrét példa erre a Weiner és munkatársai (1978) által bemutatott eset. Itt egy nyolcéves fiú ADHD diagnózisú páciensnél alakultak ki akaratlan mozgások két héttel azután, hogy napi 25 mg-ról napi 35 mg-ra növelték a methylphenidate napi adagját, és két évvel később, két hónappal a methylphenidate kezelés megszüntetése után szűnt meg teljesen. A másik csoportba olyan esetek tartoznak, ahol a diszkinézia korai kezdetű, azaz mind a megjelenése, mind a megszűnése a stimuláns első bevitelének napján, vagy az azt követő néhány napban következik be (Balázs és mtsai, 2007; Case és McAndrew, 1974; Heinrich, 2002; Hollis és Thompson, 2007; Marti és mtsai, 2013; Mattson és Calverley, 1968; Senecky és mtsai, 2002; Sleator, 1975; Yilmaz és mtsai, 2013; Willemsen és van der Wal, 2008). Egy korai kezdetű diszkinéziára példa Senecky és munkatársai (2002) esettanulmánya, amely egy hatéves, ADHD-val diagnosztizált lányt érintett. A páciens 10 mg methylphenidate-ot kapott első alkalommal, majd ezt követően azonnal abnormális összehúzódások jelentek meg az arc izmaiban. Amikor másnap 5 mg methylphenidate-ot kapott, ismét megjelentek ezek az akaratlan mozgások. Az epizód 5 órán keresztül tartott.

A korai és késői kezdetű diszkinézia tünetek háttérében meghúzódó lehetséges központi idegrendszeri mechanizmusokat a dolgozatom Diskusszió részében fogom részletesen kifejteni doktori munkám eredményeit is átgondolva.

Ha azt tekintjük, hogy a methylphenidate bevétel után megjelenő diszkinéziás tünetek milyen testrészeket érintenek, láthatjuk, hogy mind az arcon, különösen pedig a száj körüli izmoknál (pl. Balázs és mtsai, 2007; Hollis és Thompson, 2007; Marti és

mtsai, 2013; Potter és mtsai, 2012; Senecky és mtsai, 2002; Sleator, 1975; Yilmaz és mtsai, 2013), mind a végtagokon megjelenhetnek (pl. Balázs és mtsai, 2007; Hollis és Thompson 2007; Potter és mtsai, 2012; Yilmaz és mtsai, 2013). Részletesebben tekintve a stimuláns által kiváltott diszkinézia olyan jelenségeket foglal magába, mint például akaratlan, ismétlődő mozgások az arc alsó részén, a száj körül, az arcizmok rángása, az állkapocs rágó mozgása, a száj összehúzódása, a nyelv enyhe kitologatása, oldal irányú rángása, a kezek és lábak rángása (Hollis és Thompson, 2007; Senecky és mtsai, 2002; Sleator, 1975). A mozgás jellegétől függően előfordul, hogy hangok is kísérik a diszkinéziát, pl. „kotyogó” hangok, ahogyan a nyelv a szájpadrást ütögeti (Senecky és mtsai, 2002).

Az esettanulmányok általában kitérnek arra, hogy a stimuláns által kiváltott diszkinéziát megelőzően nem volt megfigyelhető a páciensnél bármilyen mozgási rendellenesség, mozgászavar (pl. Gay és Ryan, 1994; Senecky és mtsai, 2002), illetve a családi történetben sem szerepelt ilyen zavar (Gay és Ryan, 1994; Hollis és Thompson, 2007), habár előfordul, hogy a korai pszichomotoros fejlődés valamelyest megkésett (pl. Senecky és mtsai, 2002).

Az esettanulmányok egy része olyan helyzetről számol be, ahol a stimuláns mellett a páciens nem szedett más gyógyszert (pl. Gay és Ryan, 1994; Sleator, 1975). Előfordul azonban olyan is, amikor egyéb pszichiátriai zavar jelenléte miatt más gyógyszer mellett (pl. carbidopa/levodopa), vagy más gyógyszert felváltva (pl. risperidone) kezd a páciens stimuláns szedésébe, amely így vált ki diszkinéziát (pl. Case és McAndrew; Heinrich, 2002; Hollis és Thompson, 2007). Ez utóbbi esetben felmerül a stimuláns és a korábban/mellette adott gyógyszer interakciójának szerepe a diszkinézia kifejlődésében (Hollis és Thompson, 2007).

A vizsgálatok előzményét tekintve nagyon fontos, hogy kutatócsoportunk néhány tagja több évvel ezelőtt találkozott a klinikai munka során egy olyan esettel, ahol diszkinéziák jelentek meg egy hat és fél éves fiúnál (Balázs és mtsai, 2007). A gyermek az első két napon 5 mg methylphenidate-ot kapott a szakorvos javaslata alapján, majd ezt a harmadik napon a tünetek javulásának hiányában 10 mg-os adagra növelték. Ekkor egy órával a gyógyszerbevitel után – párhuzamosan azzal, hogy mind a



figyelemhiány, mind a hiperaktivitás/impulzivitás tünetei csökkentek – az arcon a száj körül, valamint a végtagokon az ujjakon diszkinézia jelent meg, amelyek öt órával később meg is szűntek, vagyis ebben az esetben a fentebb ismertetett beosztás szerint korai kezdetű diszkinézia állt fenn (Balázs és mtsai, 2007). Ebből az esetből kiindulva, a szakirodalmat áttekintve megmutatkozott, hogy habár csak néhány esettanulmány állt rendelkezésre a methylphenidate kezelés és az emellett megjelenő diszkinézia kapcsolatára vonatkozóan, a kutatócsoportunk tagjai által megtapasztalt jelenség nem egyedi. Azonban az is kiderült az irodalmi áttekintés során, hogy szisztematikus vizsgálat, mely erre a jelenségre fókuszált ekkor még nem történt. Ez vezetett el a következő részben felvetett célkitűzéseikig, valamint ez inspirálta a doktori dolgozatomban bemutatott vizsgálatok megtervezését és kivitelezését.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

Habár mint ahogy a Bevezetőben ismertettem, az utóbbi években egyre több olyan esettanulmány jelenik meg, amelyek stimuláns (főleg methylphenidate) okozta diszkinéziás tünetekről számolnak be (Balázs és mtsai, 2007; Case és McAndrew, 1974; Gay és Ryan, 1994; Heinrich, 2002; Hollis és Thompson, 2007; Marti és mtsai, 2013; Mattson és Calverley, 1968; Mendhekar és Andrade, 2008; Morgan és mtsai, 2004; Potter és mtsai, 2012; Sallee és mtsai, 1989; Senecky és mtsai, 2002; Singh és mtsai, 1983; Sleator, 1975; Thiel és Dressler, 1994; Yilmaz és mtsai, 2013; Weiner és mtsai, 1978; Willemsen és van der Wal, 2008), tudomásom szerint az alábbiakban bemutatott vizsgálatainkat megelőzően nem történt olyan szisztematikus kutatás, amely ADHD diagnózisú gyermekeknél nézte a methylphenidate kezelés és a diszkinéziás tünetek megjelenésének kapcsolatát. Kutatásaink tehát ennek a kapcsolatnak a feltárását szolgálták.

Csak kevés olyan vizsgálat áll rendelkezésünkre, amelyek a diszkinézia szintjét normál mintában vizsgálják. Magulac és munkatársai (1999) egészséges, nevelőotthonban felnövő gyermek és serdülő mintában azt találták, hogy nyolcból egy gyermek legalább egy területen „enyhe” diszkinéziát mutatott az Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) mérőeszközön. Kindler és munkatársai (2016) szintén azt találták, hogy az általuk vizsgált normál mintában a gyermekek és serdülők 12,7%-a mutatót diszkinéziát, és még azután is, hogy a csoportot tovább bontották pszichózis kockázatú illetve pszichózis kockázat nélküli csoportra, a pszichózis kockázat nélküli gyermekek 8,8%-ánál találtak diszkinéziát. Éppen ezért nagyon fontos, hogy a kezelt gyermekek diszkinézia szintjének vizsgálatakor figyelembe vegyük a diszkinézia mértékét normál kontroll gyermekeknél.

Első vizsgálatunk célja az volt, hogy methylphenidate kezelés alatt álló, ADHD diagnózisú gyermekeknél és egészséges kontroll gyermekeknél hasonlítsuk össze a diszkinéziás tünetek mértékét. A vizsgálat célja volt továbbá, hogy ha fennáll szignifikáns kapcsolat a methylphenidate kezelés és a diszkinézia között, ezt az összefüggést befolyásolják-e olyan potenciálisan fontos kovariánsok, mint a nem, az életkor, a methylphenidate dózisa, valamint a gyógyszer szedésének időtartama. Ezen

kívül szeretnénk volna azt is megnézni, hogy egyszeri methylphenidate bevétel olyan, ADHD diagnózisú gyermekeknél, akik már a vizsgálatot megelőzően és a vizsgálat ideje alatt is methylphenidate kezelés alatt állnak, súlyosbítja-e a diszkinéziás tüneteket.

Mivel első vizsgálatunk két csoportot, a már methylphenidate kezelés alatt álló ADHD diagnózisú, valamint egészséges gyermekek csoportját hasonlította össze, adatainkból nem derült ki, hogy az ADHD-s csoportban megjelenő gyakoribb diszkinézia (lásd később) mivel áll kapcsolatban. Felmerülhet, hogy: 1) a kezelés hatására alakul ki, 2) maga az ADHD mint idegrendszeri fejlődési zavar velejárója a diszkinézia gyakoribb megjelenése, valamilyen közös központi idegrendszeri érintettség révén.

Ennek a kérdésnek a feltárására terveztük meg második vizsgálatunkat, amely már három csoportot hasonlított össze: az egészséges kontroll mellett az ADHD-s csoport két részből állt: egyrészt továbbra is egy olyan csoportból, akik már a vizsgálatot megelőzően és a vizsgálat idején is methylphenidate kezelés alatt álltak, valamint egy olyan új csoportot, akiknél fenn állt az ADHD diagnózisa, azonban korábban methylphenidate kezelésben nem részesültek. Ez utóbbi csoportba tartozó gyermekeket akkor kerestük meg, amikor a kezelőorvosuk javaslatára (tehát vizsgálatunktól függetlenül) a legelső methylphenidate bevétel történt. Így célunk volt egy első, terápiás dózisú methylphenidate bevétel diszkinéziára gyakorolt hatásának vizsgálata is. A vizsgálat célja volt továbbá az érintett testi területek felmérése, vagyis a diszkinéziás tünetek összehasonlítása a három vizsgálati csoportban az egyes testi területek szerint.

## 2.1. HIPOTÉZISEK

### 1. vizsgálat:

- 1.1 A methylphenidate kezelésben részesülő, ADHD-s csoportban szignifikánsan magasabb lesz a diszkinézia szintje, mint olyan egészséges kontroll csoportban ahol nem áll fenn az ADHD diagnózisa, és így gyógyszeres kezelésben sem részesülnek tagjai.
- 1.2 Feltételezzük, hogy mind methylphenidate kezelésben részesülő, ADHD-s csoportban, mind a kontroll csoportban a provokációs helyzetben – amely a diszkinézia bizonyos mozgások általi kiváltását jelenti (lásd Módszerek fejezet) – magasabb lesz a diszkinézia mértéke, mint provokáció nélküli alaphelyzetben.
- 1.3 A methylphenidate kezelésben részesülő, ADHD-s csoportban a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb lesz a diszkinéziás tünetek száma:
  - 1.3.1 a száj körüli területeken
  - 1.3.2 a felső végtagokon
  - 1.3.3 az alsó végtagokon.
- 1.4 Egyszeri gyógyszerbevételt követően szignifikánsan magasabb lesz a diszkinéziás tünetek száma methylphenidate kezelésben részesülő, ADHD-s csoportban, mint a gyógyszerbevétel előtt.
- 1.5 Feltételezzük, hogy szignifikáns hatása lesz a diszkinézia pontszámra az alábbi változóknak:
  - Nem
  - Kor
  - Testsúly
- 1.6 Szignifikáns pozitív irányú kapcsolatot feltételezünk a methylphenidate szedésének ideje és a diszkinézia súlyossága között.

2. vizsgálat:

2.1 Feltételezzük, hogy a már kezelésben részesülő ADHD csoportban szignifikánsan magasabb lesz a diszkinézia mértéke, mint a kezelésben korábban nem részesülő ADHD csoportban, illetve mint az egészséges, nem ADHD-s, így kezelésben sem részesülő kontroll csoportban.

2.2 Azt is feltételezzük, hogy a kezelésben nem részesülő ADHD csoportban szignifikánsan magasabb lesz a diszkinézia mértéke, mint a kontroll csoportban.

2.3 A methylphenidate kezelésben részesülő, ADHD-s csoportban szignifikánsan magasabb lesz a diszkinéziás tünetek száma

2.3.1 a száj körüli területeken

2.3.2 a felső végtagokon

2.3.3 az alsó végtagokon,

mint a methylphenidate kezelésben korábban nem részesült ADHD csoportban, vagy a kontroll csoportban. A kezelésben korábban nem részesült ADHD csoportban szignifikánsan magasabb lesz a diszkinézia aránya ezeken a területeken, mint a kontroll csoportban.

2.4 Feltételezzük, hogy sem a már kezelésben részesülő ADHD csoportban, sem a kezelésben korábban nem részesülő ADHD csoportban nem növekszik meg a diszkinézia szintje egyszeri methylphenidate bevételt követően (az első tesztelés után 1 órával). Ugyanígy, kontroll csoportban sem fog megnőni a diszkinézia szintje az első tesztelés után egy órával.

### **3. MÓDSZEREK**

#### **3.1. Minta**

##### **3.1.1. Első vizsgálat**

A klinikai csoportba tartozó vizsgálati személyeket a Vadaskert Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Kórház és Szakambulancián vontuk be a vizsgálatba. Bevonási kritérium volt a 6-18 év közötti életkor, ADHD diagnózisa és az, hogy methylphenidate kezelés alatt álljanak. Az ADHD diagnózisát meg kellett, hogy erősítse a Mini International Neuropsychiatric Interview Gyermek verzió (Gyermek M.I.N.I.) diagnosztikus interjú (lásd alább).

A kontroll csoport tagjai a helyi, normál populációból kerültek ki, kényelmi mintavétellel. Ebben a csoportban kizárási kritérium volt bármilyen jelenlegi, vagy múltbeli mentális vagy neurológiai zavar fennállása.

A vizsgálatot a Főváros Önkormányzat Szent Imre és Szent János Kórházak Közös Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük (Etikai engedély száma: 6/2008/EB). A vizsgálat 2008-ban zajlott. A vizsgálatban való részvétel önkéntes alapon történt. A vizsgálatba került gyermekek és szüleik szóbeli és írásbeli tájékoztatást kaptak, és a szülők, valamint a 14 évesnél idősebb gyermekek írásos beleegyező nyilatkozatot írtak alá. Az adatok anonimitását biztosítottuk: a vizsgálati személyeknek a neve nem, csak a kódszáma szerepel a vizsgálati anyagokon, amelyeket kulccsal zárható szekrényben tartottunk.

##### **3.1.2. Második vizsgálat**

A vizsgálat klinikai csoportjába a Vadaskert Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Kórház és Szakambulanciáról vontunk be gyermekeket. A klinikai csoport két alcsoportból állt: 1) ADHD diagnózisú gyermekek, aki methylphenidate kezelés alatt álltak a vizsgálatot megelőzően és a vizsgálat alatt is (továbbiakban: kezelt ADHD csoport); 2) ADHD diagnózisú gyermekek, akik korábban még nem álltak

methylphenidate kezelés alatt (továbbiakban: kezeletlen ADHD csoport). A kezelt ADHD csoportban a bevonási kritériumok az alábbiak voltak: 6-18 éves kor, ADHD diagnózisa a Gyermek Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. Kid) alapján (lásd alább), methylphenidate kezelés, amely a vizsgálatot megelőzően kezdődött, és a vizsgálatkor is tartott. Bevonási kritériumok a kezeletlen ADHD csoportban: 6-18 éves kor, ADHD diagnózisa a Gyermek M.I.N.I. alapján (lásd alább), és hogy korábban ne álljanak methylphenidate kezelés alatt. Továbbá, az ebbe a csoportba tartozó gyermekeket akkor vizsgáltuk, amikor kezelőorvosuk javaslatára az első adag methylphenidate-ot megkapták kezelésük részeként.

Az egészséges kontroll gyermekeket budapesti és szekszárdi általános iskolákból vontuk be önkéntes alapon. A kontroll csoportban bevonási kritérium volt, hogy 6-18 éves legyen a gyermek, a M.I.N.I. alapján ne álljon fenn ADHD, és az anamnézisben ne szerepeljen korábbi, vagy jelenlegi pszichiátriai, vagy pszichológiai kezelés.

Mindhárom vizsgálati csoportban kizárási kritérium volt a mentális retardáció a kórtörténetben.

A vizsgálatot az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) engedélyezte (Etikai engedély száma: 26182/2011-EKU). A vizsgálat 2012-2014 között zajlott. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt. A vizsgálatban résztvevő szülőket és gyermekeket szóban és írásban is tájékoztattuk, és ezután a szülők és a 14 évnél idősebb gyermekek írásos beleegyezést adtak.

### **3.2. Eszközök**

Az eszközök mindkét vizsgálatban ugyanazok voltak, a felvétel módja is megegyezett, így ebben a fejezetben a két vizsgálatot egyben tárgyalom.

### **3.2.1. Diagnózis felállítása - Gyermek M.I.N.I. interjú**

A vizsgálati személyeket a gyermek M.I.N.I. diagnosztikus interjú 2.0 verziójával vizsgáltuk (Lecrubier és mtsai, 1997; Sheehan és mtsai, 1997, 1998, 2010; Balázs és mtsai, 2004). A Gyermek M.I.N.I. 31 gyermekpszichiátriai diagnózist tartalmaz, többek között az ADHD diagnózist, a DSM-IV diagnosztikus rendszer (APA, 1994) kritériumait véve alapul. Tizenhárom évesnél fiatalabb gyermekek esetében a gyermekkel és a szülővel együtt vettük fel az interjút a felvétel vizsgálati protokollja szerint, 13 éves kor felett az interjú négy szemközt történt a serdülővel. Tizenhárom éves kor alatt a gyermeknek tettük fel a kérdéseket, de bátorítottuk a szülőt, hogy amennyiben a gyermek válasza pontatlan vagy nem egyértelmű, segítsen. Az interjút készítő személy döntött végül, hogy a válasz kimerítette-e a kérdéses diagnosztikus kritériumot. A vizsgálat előtt a kérdőívet felvevők a validitás és az inter-rater reliabilitás biztosítása érdekében képzésen vettek részt, a vizsgálat közben pedig folyamatos szupervíziót biztosítottunk. Az ADHD mellett a többi pszichiátriai zavar is felmérésre került az interjú során.

### **3.2.2. A diszkinézia mérése - AIMS**

A vizsgálati személyek diszkinéziás tüneteit az AIMS mérőeszközzel vizsgáltuk (Guy, 1976; Rey és mtsai, 1981). A neuroleptikus kezelés során megjelenő tardív diszkinézia felmérésén kívül ezt a mérőeszközt korábban nem kezelt, illetve normál mintán is alkalmazták (Ayehu, Shibre, Milkias, & Fekadu, 2014; Magulac et al., 1999). Az értékelők a következő testrészekben pontozták a megfigyelt önkéntelen mozgásokat: arc – mimikai izmok; ajkak és száj körüli terület; állkapocs; nyelv; felső végtag (kar, csukló, kéz, ujjak), alsó végtag (láb, térd, boka, lábujjak); és törzs (nyak, váll és csípő). Az adható pontszámok 0-4 terjedtek (0=nincs, 1=minimális /lehet akár a normálisnak a határeseté/, 2=enyhe, 3=mérsékelt, 4=súlyos. Minden vizsgálati személy kapott egy alap, és egy provokációs pontszámot minden fent említett testi területre. Az alap felvételkor a vizsgálati személy egy széken ült, kezei a térdén, a lábai enyhe terpeszben, a talpak a padlón. A nyelvet kétszer néztük, ilyenkor megkértük a vizsgálati személyt, hogy nyissa ki a száját. A provokációs helyzetben megkértük a vizsgálati



személyt, hogy nyújtsa ki a nyelvét, és közben érintse össze egyesével az ujjait a hüvelykujjával olyan gyorsan, ahogy csak tudja 10-15 másodpercig, előbb a jobb, majd a bal kézzel; eközben pontoztuk a nyelvet, az arc izmait és a láb mozgását. Ezután megkértük a vizsgálati személyt, hogy nyújtsa ki előre mindkét karját tenyérrel lefelé; közben pontoztuk a törzs, láb és száj mozgásait. Az ADHD diagnózisú gyermekeket kétszer mértük fel: egyszer a kezelőorvos által felírt szokásos methylphenidate adag bevétele előtt, majd 90-120 perccel ezt követően. A mérést reggelente végeztük.

A M.I.N.I. Kid interjúkat pszichológusok és pszichológus hallgatók, az AIMS értékelést pedig pszichiáterek végezték. A validitás és az inter-rater reliabilitás biztosítása érdekében minden MINI Kid interjú készítő, valamint minden AIMS értékelő részt vett egy kiképzésen a vizsgálatot megelőzően, és a vizsgálat közben folyamatos szupervíziót és konzultációkat tartottunk.

A vizsgálati személyek teljes vizsgálata másfél-két órán keresztül zajlott.

### **3.3. Statisztikai módszerek**

#### **3.3.1. Első vizsgálat**

Minden statisztikai elemzéshez a Statistical Analysis System (SAS) for Windows (9.1 verzió; SAS Institute, Cary, NC) programot használtuk. Mindegyik elemzésben a 0,5  $\alpha$ -szintet fogadtuk el szignifikánsnak. A diszkinézia és lehetséges prediktorok közötti kapcsolatot a Generalized Linear Integrated Mixed Model (GLIMMIX) megközelítéssel vizsgáltuk (SAS Institute Inc., 2009). A GLIMMIX megközelítés a hagyományos General Linear Modell általánosítása, amely olyan varianciaanalízist (Analysis of Variance, ANOVA) foglal magában, ami kezelni tudja a kategorikus, és nem normál eloszlású adatokat, mint függő és/vagy független változókat. Ilyen változó volt vizsgálatunkban a fő függő változónk, az AIMS összpontszám, ami Poisson eloszlást követett (fordított „J” görbe, azaz a növekvő értékek egyre kevésbé gyakran jelentek meg a mintában). A Diagnosztikus csoport (ADHD, illetve kontroll) és a Provokációs helyzet (igen vagy nem) voltak az elsődleges

független (magyarázó) változók a GLIMMIX modellben. A Diagnosztikus csoport és a Provokációs helyzet főhatása közötti interakciót szintén betettük a GLIMMIX modellbe független változóként. Az életkort, a nemet és a testsúlyt mint lehetséges fontos változókat, kovariánsként vontuk be a statisztikai elemzésekbe. A leíró statisztikai elemzéseknél folytonos változók esetén varianciaelemzést, kategorikus változóknál pedig Khi-négyzet próbát (szükség esetén Fisher exact tesztet) alkalmaztunk. A methylphenidate-nak való kitettség ideje és a diszkinézia szintje közötti kapcsolatot Spearman korrelációval vizsgáltuk.

### 3.3.2. Második vizsgálat

A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS Statistics 20-as verziójával (SPSS, 2011) végeztük. A minta jellemzésénél a vizsgálati csoportok közötti különbségeket egyutas ANOVÁ-val, vagy független mintás t-próbával, illetve annak robusztus változatával elemeztük folytonos változók esetén, és Khi-négyzet próbával kategorikus változóknál.

A kezelt és kezeletlen ADHD csoportok között összehasonlítottuk a komorbiditást. Ehhez kilenc diagnosztikus csoportot hoztunk létre: szorongásos zavarok (pánikzavar, agorafóbia, szeparációs szorongás, szociális fóbia, specifikus fóbia, kényszeres zavar, generalizált szorongásos zavar); tik zavarok (Tourette-féle zavar; motoros tik zavar, vokális tik zavar, átmeneti tik zavar); depresszív zavarok (major depresszív epizód, disztímia); mániás/hypomániás epizód; oppozíciós zavar/viselkedési zavar; traumával összefüggő zavarok (poszttraumás stressz zavar; alkalmazkodási zavar); evészavarok (anorexia nervosa, bulimia nervosa); pszichotikus zavarok; alkohol- és szerhasználat (alkohol abúzus, alkohol dependencia, pszichoaktív szer abúzus, pszichoaktív szer dependencia) (APA, 1994; Dallos és mtsai, 2014). Mindegyik kategóriában azt jelöltük, hogy volt-e legalább egy diagnózis, vagy nem volt diagnózis.

Az AIMS összpontszám és a csoportok közötti kapcsolatot T1 és T2 vizsgálati időpontokban a Generalized Linear Modellel (GLM) vizsgáltuk, ami a hagyományos General Linear Modell általánosítása, amely az ANOVÁ-t is magában foglalja. A

független változó a vizsgálati csoport volt (vagyis kontroll csoport / kezeletlen ADHD csoport / kezelt ADHD csoport). A lehetséges zavaró változókat, mint a nem és a kor, kovariánsként vontuk be a modellbe. Ez a modell képes arra, hogy kezelje a kategorikus változókat, valamint a nem normális eloszlású változókat is, mint ahogyan a függő változónk, az AIMS összpontszám Poisson eloszlást követ (növekvő értékek egyre kevésbé gyakran jelentek meg a mintában). A becült marginális átlagok páronkénti összehasonlításánál Bonferroni korrekciót alkalmaztunk.

A test különböző területein az AIMS összpontszámában megjelenő csoportok közötti különbségeket szintén a GLM modellel elemeztük. A lehetséges zavaró változókat, mint a nem és a kor, kovariánsként vontuk be a modellbe. Az egyszeri methylphenidate bevétel hatásának vizsgálatára Generalized Linear Mixed Models-t (GLMM) alkalmaztunk, a kort és a nemet kovariánsként vontuk be a modellbe. Ú.n. shift table (táblázat) mutatja be, hogy a nyers adatokban milyen különbségeket találunk a T1 és T2 mérési időpontokban. A 7. Táblázatban azon gyermekek száma és százalékos aránya látszik, akik 0, 1 vagy 2-es maximum értéket értek el az egyes testi területeken. Az  $\alpha < 0,05$  szintet fogadtuk el szignifikánsnak az összes statisztikai elemzésben.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Első vizsgálat

#### 4.1.1. Vizsgálati személyek

Kilencvennégy személyt (ADHD=53, kontroll=41) vontunk be a vizsgálatba 2008 júniusa és novembere között. Az ADHD csoportban 37, a kontroll csoportban 34 gyermek felelt meg a vizsgálat kritériumainak. Az ADHD diagnózisú gyermekek közül a megoszlás a következő volt: a 37 személyből 25 (67,6%) tartozott a kombinált, 8 (21,6%) személy a figyelemhiányos, és 4 (10,8%) személy a hiperaktív altípusba. A vizsgálati személyek demográfiai jellemzőit az 1. Táblázat mutatja be. Az ADHD csoportba tartozó gyermekek 86,5%-a fiú volt (32 a 37-ből), az átlag életkoruk pedig 10,8 év (szórás = 2,4; terjedelem: 7–17 év). A kontroll személyek 38,2%-a volt fiú (13 a 34-ből), átlag életkoruk 9,8 év volt (szórás = 3,5; terjedelem: 6–17 év). A két csoport nemi megoszlása szignifikánsan különbözött ( $\chi^2 = 17,8$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ), az életkorban nem volt szignifikáns különbség az ADHD és a kontroll csoport között ( $t = 1,470$ ;  $p = n.s.$ ). Az ADHD csoportban a methylphenidate szedési időtartamának mediánja 1,074 nap volt (interkvartilis határok: 25% = 317 nap; 75% = 1,898 nap). Az ADHD csoportban három személynél csak a methylphenidate bevétel előtti (alap és provokáció) adatok vannak meg, mivel a gyermekek türelmetlensége miatt nem tudtuk felvenni velük methylphenidate bevétel után az AIMS tesztet, így az ő adataik nem jelennek meg az elemzésekben akkor, amikor ezek a változók szerepelnek.

**1. Táblázat: Demográfiai jellemzők<sup>a</sup>. (Balázs és mtsai, 2011 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

	ADHD csoport <sup>b</sup> n=37	Kontroll csoport n=34
Nem		
Fiú	32 (86,5%)	13 (38,2%)*
Kor		
Átlag	10,8	9,8
Szórás	2,35	3,48
Terjedelem	7-17	6-17

\*:  $p < 0,05$

<sup>a</sup>: Khí-négyzet próba a nemre és ANOVA az életkorra

<sup>b</sup>: Az ADHD csoportban a methylphenidate szedés idejének mediánja a vizsgálatkor 1074 nap volt (interkvartilis határ: 25% = 317 nap; 75% = 1898 nap).

#### 4.1.2. Diszkinézia

A 2. Táblázatban látható a provokációs helyzet (alap és provokáció) és a diagnosztikus csoport (ADHD és kontroll) hatása a methylphenidate bevétel előtti AIMS összpontszámra; a kor, a nem és a testsúly kovariánsként szerepelnek az

elemzésben. Alap helyzetben az ADHD csoportban szignifikánsan magasabb volt az AIMS összpontszám, mint a kontroll csoportban. Továbbá a provokáció is szignifikánsan magasabb átlagos AIMS összpontszámmal járt, azonban a diagnosztikus csoport és a provokációs helyzet (alap vagy provokáció) közötti interakció nem mutatott statisztikailag szignifikáns eredményt.

**2. Táblázat: AIMS összpontszám alap és provokációs helyzetben az ADHD csoportban methylphenidate bevétel előtt, valamint a kontroll csoportban. (Balázs és mtsai, 2011 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

	AIMS összpontszám					
	ADHD		Kontroll			
	(n = 37)		(n = 34)			
	átlag (szórás)					
Alap	1,43	(2,57)	0,62	(1,18)	1,04	(2,05)
Provokáció	3,22	(4,32)	1,50	(1,52)	2,39	(3,38)
	4,65	(6,66)	2,12	(2,47)		

A „Kor”, „Nem”, „Súly” és „Csoport\*Provokációs helyzet” változók nem gyakoroltak szignifikáns hatást az AIMS összpontszámra, azonban szignifikáns hatást gyakorolt rá mind a „Csoport” ( $F = 4,51$ ;  $p = 0,038$ ), mind a „provokációs helyzet” ( $F = 30,97$ ;  $p < 0,001$ ) változó. A kor, nem és súly kovariánsként szerepelt az elemzésben.

A 3. Táblázat az egyes személyekre lebontva mutatja meg a két csoport közötti különbségeket a diszkinézia súlyosságának lehetséges klinikai jelentőségében: a kontroll csoport 34 gyermekéből mindössze egynek volt határozott diszkinéziája mind

alap, mind provokációs helyzetben, míg az ADHD csoportban alap helyzetben a 37-ből 3 gyermeknek ( $p = 0,35$ , nem szignifikáns, a kontrollal összehasonlítva), provokációs helyzetben pedig a 37 gyermekből 9-nek ( $p = 0,010$ , a kontrollal összehasonlítva) volt határozott diszkinéziája. A 4. Táblázat összefoglalja a provokációs helyzet (alap vs. provokáció), és a methylphenidate bevétel (előtte vs. utána) hatását az AIMS összpontszámra az ADHD csoportban, kovariánsként bevonva az életkort, a nemet és a testsúlyt. A methylphenidate bevétel nem gyakorolt szignifikáns hatást az AIMS összpontszámra, azonban a provokáció igen – hasonlóan a methylphenidate bevétel előtti felméréskor. Nem találtunk szignifikáns interakciót a methylphenidate bevétel és a provokációs helyzet között. Az esetlegesen fontos kovariánsok közül az életkornak volt szignifikáns hatása az eredményekre, míg a nemnek és a testsúlynak nem volt. A fent említett szignifikáns kapcsolat alapján feltáró elemzéseket végeztünk, annak tisztázására, hogy az életkor hogyan fejti ki moderátor hatását a diszkinézia súlyossága, a diagnosztikus csoport és a provokációs helyzet kapcsolatára. Az életkorról kapcsolatos eredményeinket az alábbiakban foglaljuk össze.

**3. Táblázat: Azoknak a gyermekeknek a száma, akik legalább 2-es értéket kaptak az adott testrészen (az ADHD és a kontroll csoport összehasonlítása). (Balázs és mtsai, 2011 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

Testrész	ADHD csoport (n = 37) methylphenidate bevétel előtt n (%)	Kontroll csoport (n = 34) n (%)	p-érték <sup>a</sup>
Legalább egy testrész az összes testrész közül – alap	3 (8,1%)	1 (2,9%)	0,620
Legalább egy testrész az összes testrész közül –provokáció	9 (24,3%)	1 (2,9%)	0,014
Arc – mimikai izmok – alap	0 (0%)	0 (0%)	-
Arc – mimikai izmok – provokáció	2 (5,4%)	0 (0%)	0,494
Ajkak és száj körüli terület – alap	1 (2,7%)	0 (0%)	0,999
Ajkak és száj körüli terület – provokáció	6 (16,2%)	0 (0%)	0,026
Állkapocs – alap	0 (0%)	0 (0%)	-
Állkapocs – provokáció	2 (5,4%)	0 (0%)	0,494
Nyelv – alap	2 (5,4%)	1 (2,9%)	0,999
Nyelv – provokáció	6 (16,2%)	1 (2,9%)	0,109
Felső végtag (kar, csukló, kéz, ujjak) – alap	0 (0%)	0 (0%)	-
Felső végtag (kar, csukló, kéz, ujjak) – provokáció	3 (8,1%)	0 (0%)	0,241
Alsó végtag (láb, térd, boka, lábujjak) – alap	1 (2,7%)	1 (2,9%)	0,999
Alsó végtag (láb, térd, boka, lábujjak) – provokáció	3 (8,1%)	1 (2,9%)	0,620
Törzs (nyak, váll és csípő) – alap	0 (0%)	0 (0%)	-
Törzs (nyak, váll és csípő) – provokáció	1 (2,7%)	0 (0%)	0,999

<sup>a</sup>: Fisher-egzakt teszt

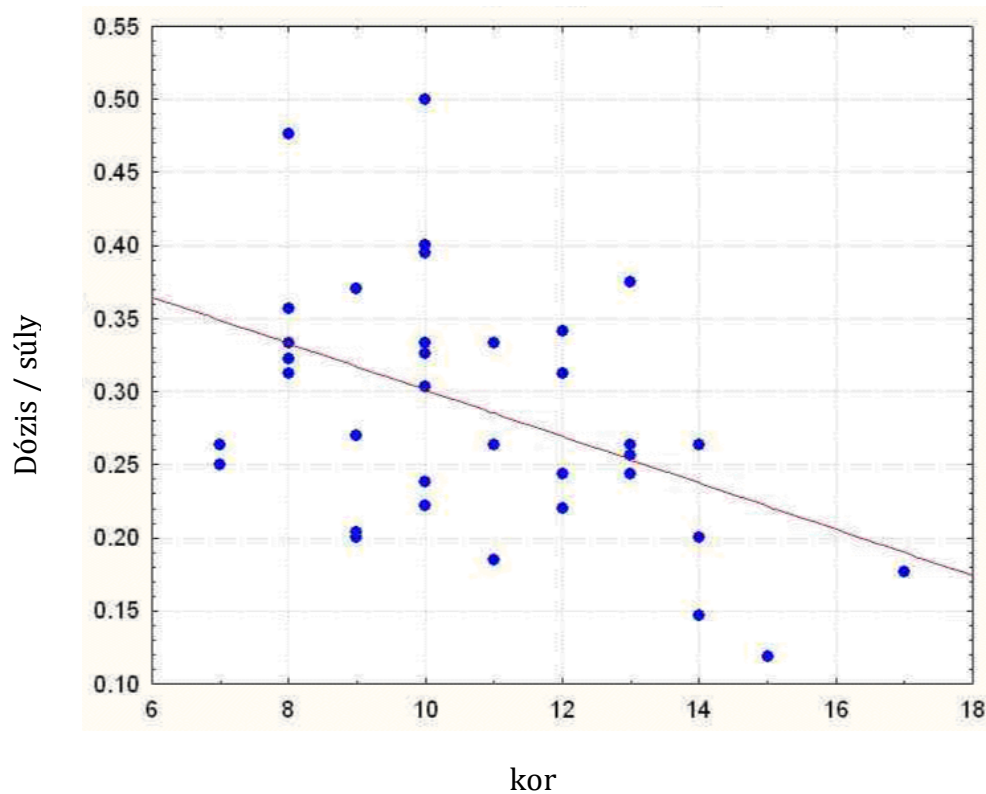


**4. Táblázat: AIMS összpontszám ADHD csoportban alap és provokációs helyzetben methylphenidate bevétel előtt és után. (Balázs és mtsai, 2011 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

	AIMS összpontszám		
	átlag (szórás)		
	Methylphenidate bevétel előtt (n = 37)	Methylphenidate bevétel után (n = 34)	
Alap	1,43 (2,57)	1,06 (1,76)	2,18 (3,45)
Provokáció	3,22 (4,32)	2,56 (2,51)	5,15 (5,32)
	4,65 (6,66)	3,62 (3,85)	

Nem gyakorolt szignifikáns hatást az AIMS összpontszámra a „Methylphenidate bevétel”, a „Methylphenidate bevétel\*Provokációs helyzet”, a „Nem” és a „Testsúly” változó, azonban szignifikáns hatása volt a „Provokációs helyzet” ( $F = 35,91$ ;  $p < 0,001$ ) és a „Kor” ( $F = 6,21$ ;  $p = 0,018$ ) változóknak”. A „Kor”, „Nem” és a „Testsúly” változókat kovariánsként vontuk be az elemzésbe.

Az 1. Ábrán látható a methylphenidate mg/kg (testsúly)-ban számolt dózisa, és az életkor közötti kapcsolat az ADHD csoportban. Láthatjuk, hogy a kor szignifikáns negatív kapcsolatot mutat a methylphenidate mg/kg (testsúly)-ban számolt dóziséval ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,0057$ ): a fiatalabb gyermekek magasabb dózist (mg/kg) kapnak.



#: Statistikailag szignifikáns volt a kapcsolat a kor és a methylphenidate dózis/testsúly között ( $n = 37$ ;  $r = -0,45$ ;  $p = 0,0057$ ).

**1. Ábra. A methylphenidate dózis/testsúly mutató és a kor interakciója az ADHD csoportba tartozó gyermekeknél. (Balázs és mtsai, 2011 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

A feltáró jellegű GLIMMIX elemzés, amelyben a nemet kovariánsként használtuk, kimutatta, hogy mind alap, mind provokációs helyzetben, a diagnosztikus csoport (ADHD vs. kontroll), és a kor hatásán felül a kettő interakciója is szignifikánsan hozzájárul az AIMS összpontszám variabilitásának magyarázatához ( $p < 0,001$ ) az interakcióra vonatkozóan, mindkét elemzésben;  $p > 0,95$  a nemre vonatkozóan). Az interakció további elemzése kimutatta, hogy az ADHD csoportban, methylphenidate bevétel előtt szignifikáns negatív korreláció állt fenn a kor és az AIMS összpontszám között mind alap, mind provokációs helyzetben (alap:  $r = -0,34$ ,  $p = 0,037$ ; provokáció:  $r = -0,38$ ,  $p = 0,021$ ). Az ADHD csoportban methylphenidate bevétel után szignifikáns

negatív korreláció volt a kor és az AIMS összpontszám között a provokációs helyzetben (alap:  $r = -0,27$ ,  $p = 0,13$ ; provokáció:  $r = -0,39$ ,  $p = 0,021$ ). A kontroll csoportban (csak egy felmérési időpont) szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a kor és az AIMS összpontszám között alap helyzetben ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,050$ ), provokációs helyzetben viszont nem találtunk szignifikáns összefüggést ( $r = -0,025$ ,  $p = 0,887$ ).

Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a methylphenidate szedésének ideje és a diszkinézia súlyossága között (Spearman-féle Rho, a kor és a gyógyszer dózisének kontrollálása után:  $-0,03$ ,  $p = 0,88$ ).

## 4.2. Második vizsgálat

### 4.2.1. Vizsgálati személyek

A kontroll csoport 55 főből állt (27 fiú (49,1%), akiknek az átlag életkora 9,99 év (szórás = 2,111). A kezeletlen ADHD csoportban ( $n = 63$ ) 52 fiú volt (82,5%), az átlag életkor 10,28 év (szórás = 2,782). A kezelt ADHD csoportban ( $n = 40$ ) 34 fiú volt (85,0%), akiknek az átlag életkora 11,25 év (szórás = 2,216).

A három vizsgálati csoport szignifikánsan különbözött életkor tekintetében ( $F(2,150) = 3,927$ ;  $p = 0,023$ ): a kontroll csoport szignifikánsan fiatalabb volt, mint a kezelt ADHD csoport ( $p = 0,039$ ). A három vizsgálati csoport nem tekintetében is különbözött ( $\chi^2(2,156) = 18,645$ ;  $p < 0,001$ ).

Nem találtunk szignifikáns különbséget a kezeletlen ADHD csoport és a kezelt ADHD csoport között az alábbi változók tekintetében:

1) az ADHD típusa (kezeletlen ADHD csoport: kombinált típus  $n = 43$  /68,3%/, figyelemhiányos típus  $n = 17$  /27,0%/ és hiperaktív típus  $n = 3$  /4,8%/; kezelt ADHD csoport: kombinált típus  $n = 27$  /67,5%/, figyelemhiányos típus  $n = 10$  /25,0%/ és hiperaktív típus  $n = 3$  /7,5%/).

2) ADHD tünetszám (kezeletlen ADHD csoport: átlag = 14,16; szórás = 2,789; kezelt ADHD csoport: átlag = 13,58; szórás = 2,872).

3) dózis/testsúly arány (mg/kg) (kezeletlen ADHD csoport: átlag = 0,27; szórás = 0,093; kezelt ADHD csoport: átlag = 0,25; szórás = 0,087).

4) komorbid pszichiátriai diagnózisok (5. Táblázat).

**5. Táblázat: Komorbid zavarok a kezeletlen és a kezelt ADHD csoportban. (Keresztény és mtsai, 2016 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

Diagnosztikus csoport	Legalább egy diagnózis megléte a kezeletlen ADHD csoportban N (%)	Legalább egy diagnózis megléte a kezelt ADHD csoportban N (%)	Pearson Ké- négyzet	df	p <sup>a</sup>
Szorongásos zavarok	26 (41,9)	17 (42,5)	0,003	1	0,955
Tik zavarok	2 (3,3)	0	1,338	1	0,517
Depresszív zavarok	8 (12,9)	5 (12,5)	0,004	1	0,952
Mániás/hypomániás epizód	17 (27,4)	6 (15)	2,147	1	0,143
Oppozíciós zavar/viselkedési zavar	41 (66,1)	19 (47,5)	3,484	1	0,062
Traumával összefüggő zavarok	3 (5,1)	0	2,097	1	0,270
Évés zavarok	0	1 (2,5)	1,515	1	0,400
Pszichotikus zavarok	1 (1,6)	0	0,662	1	1,000
Alkohol/ szerhasználat	2 (3,3)	0	1,305	1	0,519

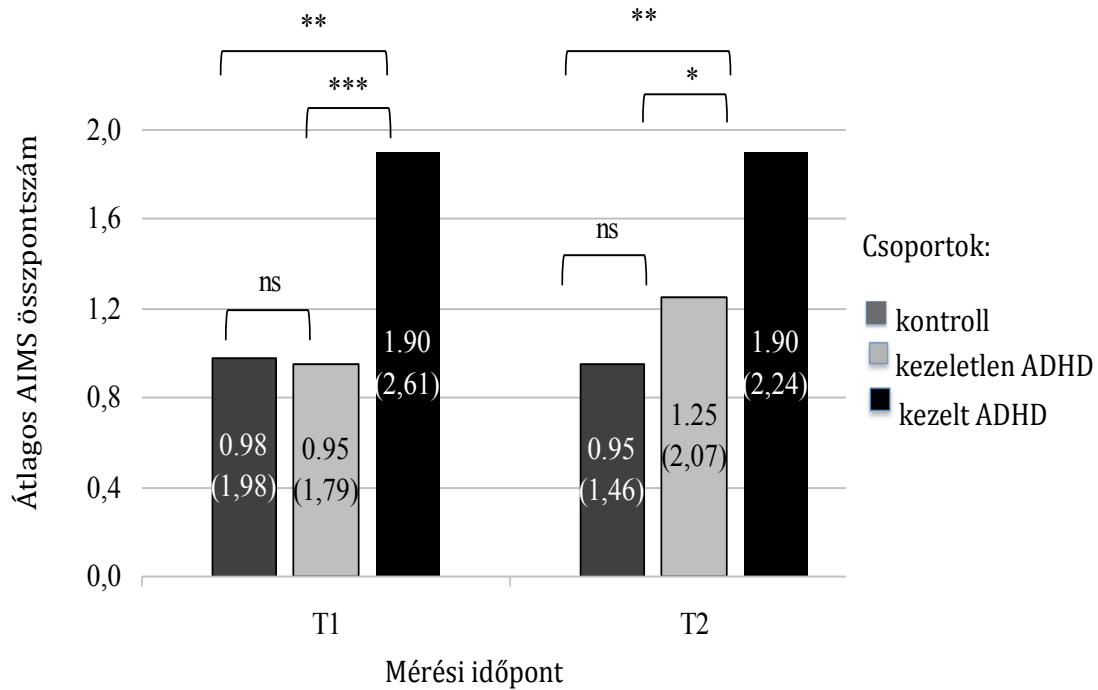
ADHD: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, figyelemhiányos hiperaktivitás zavar

<sup>a</sup>Fisher-egzakt teszt szükség esetén

#### **4.2.2. Különbségek az AIMS összpontszám tekintetében a vizsgálati csoportok között**

A 2. Ábra bemutatja a három csoportban mért AIMS átlagpontszámokat T1 és T2 mérési időkben. .

Mind a T1, mind a T2 mérési időben szignifikánsan különbözött a diszkinézia szintje a vizsgálati csoportokban. Mind T1 időpontban (Likelihood ratio  $\chi^2(2,153) = 19,895$ ;  $p < 0,001$ ) mind T2 időpontban (Likelihood ratio  $\chi^2(2,153) = 15,857$ ;  $p < 0,001$ ) statisztikailag szignifikáns volt a teljes modell. A független változó (vagyis a vizsgálati csoport) szintén statisztikailag szignifikáns hatást mutatott T1 (Wald  $\chi^2(2,153) = 21,063$ ;  $p < 0,001$ ) és T2 (Wald  $\chi^2(2,153) = 16,269$ ;  $p < 0,001$ ) mérési időkben. T1 időpontban a kezelt ADHD csoport szignifikánsan magasabb AIMS összpontszámot mutatott, mint a kontroll csoport ( $p = 0,001$ ) és a kezeletlen ADHD csoport ( $p < 0,001$ ), míg a kontroll csoport és a kezeletlen ADHD csoport között nem volt szignifikáns különbség. Ugyanezt a mintázatot találtuk T2 időpontban: a kezelt ADHD csoportban szignifikánsan magasabb volt az AIMS összpontszám, mint a kontroll csoportban ( $p = 0,001$ ) és a kezeletlen ADHD csoportban ( $p = 0,020$ ), míg a kontroll csoport és a kezeletlen ADHD csoport nem különbözött szignifikánsan egymástól.



Az életkor és a nem kovariánsként szerepel az elemzésben.

ADHD: attention-deficit/hyperactivity disorder, figyelemhiányos/hiperaktivitás-zavar;

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale

\*:  $p < 0,050$

\*\* :  $p = 0,010$

\*\*\*:  $p < 0,001$

**2. Ábra. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) összpontszám T1 és T2 mérési időpontban a három vizsgálati csoportban. Átlag (szórás) (Keresztény és mtsai, 2016 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

#### **4.2.3. Különbségek az AIMS összpontszám tekintetében a vizsgálati csoportok között a különböző testi területeken**

Három testi területen volt szignifikáns különbség volt a vizsgálati csoportok között (az 6. Táblázatban az összes testi területre vonatkozó adat megtalálható).

Az ajkak és a száj körüli területeknél statisztikailag szignifikáns különbség volt a vizsgálati csoportok között a diszkinézia pontszám tekintetében (lásd 6. Táblázat). A kezelt ADHD csoportban (átlag = 1,15, szórás = 0,170) szignifikánsan magasabb volt az AIMS összpontszám, mint a kontroll csoportban (átlag = 0,58, szórás = 0,105,  $p = 0,012$ ) és a kezeletlen ADHD csoportban (átlag = 0,54, szórás = 0,094,  $p = 0,005$ ), míg a kontroll csoport és a kezeletlen ADHD csoport nem különbözött szignifikánsan egymástól.

A felső végtagokban szintén szignifikáns különbség volt a vizsgálati csoportok között (6. Táblázat). A kezelt ADHD csoport (átlag = 0,50, szórás = 0,111) itt is magasabb AIMS összpontszámot mutatott, mint a kontroll csoport (átlag = 0,09, szórás = 0,043,  $p = 0,002$ ) és a kezeletlen ADHD csoport (átlag = 0,16, szórás = 0,052,  $p = 0,019$ ), míg a kontroll csoport és a kezeletlen ADHD csoport nem különböztek egymástól szignifikáns mértékben.

Az alsó végtagok tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns különbség volt a vizsgálati csoportok között (6. Táblázat). Itt a kontroll csoportban (átlag = 0,06, szórás = 0,033) szignifikánsan alacsonyabb volt az AIMS összpontszám, mint a kezelt ADHD csoportban (átlag = 0,38, szórás = 0,097,  $p = 0,006$ ) és a kezeletlen ADHD csoportban (átlag = 0,30, szórás = 0,070,  $p = 0,006$ ), míg a kezelt és a kezeletlen ADHD csoport nem különbözött egymástól szignifikáns mértékben.

**6. Táblázat: Különbségek a három vizsgálati csoportban testi területenként.****(Keresztény és mtsai, 2016 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

		Arc – mimikai izmok	Ajak és száj körüli területek	Állka- pocs	Nyelv	Felső végtag	Alsó végtag	Törzs, nyak
Teljes modell	Likelihood Ratio Kvadrát	2,060	13,229	1,810	5,198	15,947	13,699	5,390
	Df	2	2	2	2	2	2	2
	P	0,357	0,001	0,404	0,074	< 0,001	0,001	0,068
Modell hatás	Wald Kvadrát	2,003	13,982	1,491	5,454	15,279	8,806	1,734
	Df	2	2	2	2	2	2	1
	P	0,367	0,001	0,475	0,065	< 0,001	0,012	0,188

**4.2.4. Különbség az AIMS összpontszámában a T1 és T2 mérési időpontban**

Az AIMS összpontszám T1 és T2 mérési időpontok között egyik vizsgálati csoportban sem különbözött szignifikánsan ( $F(2,148) = 0,774$ ,  $p = 0,463$ ).

Egy „shift table” mutatja azon gyermekek számát és százalékát az egyes vizsgálati csoportokban, akik bármely testi területen 0, 1 vagy 2-es maximum értéket értek el T1, illetve T2 mérési időpontban (7. Táblázat).



**7. Táblázat: Azon gyermekek száma (%), akiknek bármely testi területen 0, 1 vagy 2 volt a maximum AIMS értékük T1 és T2 vizsgálati időben. (Keresztény és mtsai, 2016 magyarra fordítva, a kiadó engedélyével)**

Kontroll csoport

		T2		
		0	1	2
T1	0	33 (86,8)	5 (13,2)	0
	1	1 (7,1)	13 (92,9)	0
	2	0	1 (33,3)	2 (66,7)
Kezeletlen ADHD csoport				
		T2		
		0	1	2
T1	0	26 (66,7)	13 (33,3)	0
	1	4 (19,0)	14 (66,7)	3 (14,3)
	2	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
Kezelt ADHD csoport				
		T2		
		0	1	2
T1	0	12 (80,0)	2 (13,3)	1 (6,7)
	1	1 (5,0)	16 (80,0)	3 (15,0)
	2	0	2 (40,0)	3 (60,0)

ADHD: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar

## 5. MEGBESZÉLÉS

Doktori munkám középpontjában az ADHD diagnózisú gyermekek methylphenidate kezelése melletti diszkinéziás tünetek vizsgálata áll, két egymásra épülő vizsgálat eredményeinek bemutatásával. Dolgozatom ezen fejezetében először a két korábban bemutatott vizsgálat megvitatását külön-külön ismertetem, majd egyben értelmezem a kapott eredményeket a szakirodalomhoz való illeszkedés, a lehetséges mechanizmusok és a klinikai relevancia tekintetében.

### 5.1. Első vizsgálat

Vizsgálatunk alapján azt látjuk, hogy a methylphenidate egyszeri, terápiás dózisa nem vált ki diszkinéziás tüneteket, illetve nem ront a már meglévő diszkinéziás tüneteken olyan gyermekeknél és serdülőknél, akik rendszeres methylphenidate kezelésben részesülnek ADHD miatt. Fő eredményként azt találtuk, hogy szignifikánsan több diszkinéziás tünet volt jelen az ADHD diagnózisú csoportban, mint a kontroll csoportban, ami megerősíti 1.1 hipotézisünket. Ez az eredményünk a klinikai gyakorlat számára is fontos. Ezen eredmény még kifejezettebb, ha azt a diszkinézia pontszámot tekintjük, amelyet provokációs helyzetben kaptunk; a provokáció is szignifikánsan magasabb átlagos AIMS összpontszámmal járt, mint a provokáció nélküli helyzet, vagyis az 1.2 hipotézisünk beigazolódott. Az AIMS pontszámok részletes bemutatása által alaposabb betekintést nyerhetünk a két csoport közötti különbségekbe: míg a kontroll csoportban mindössze egy gyermeknek volt határozott diszkinéziája a provokáció után, az ADHD diagnózisú csoportban 9 gyermeknek, ami azt jelenti, hogy majdnem minden negyediknek. Testi területekre lebontva a diszkinéziában jelentkező különbségeket a korábbi esettanulmányok alapján feltételeztük, hogy mind a száj körüli területeken, mind a felső és alsó végtagokon több diszkinézia jelenik meg az ADHD csoportban, mint a kontroll gyermekeknél (1.3 hipotézis). Az eredményekből láthatjuk, hogy ezen hipotézis csak részben teljesült, vagyis csak a száj körüli részekben figyeltünk meg több diszkinéziát az ADHD csoportban, a végtagokon nem.

A diszkinézia tüneteinek mérése AIMS vagy egyéb mérőeszközzel, provokációs helyzetet alkalmazva nem része a rutin diagnosztikai eszközöknek a gyermek- és serdülőpszichiátriában. Ez magyarázhatja, hogy miért nem foglalkoztak korábban a szakemberek a methylphenidate kezeléshez kapcsolódó diszkinéziával ADHD diagnózisú gyermekeknél. Jelen vizsgálat alapján nem tudtuk megmondani, hogy a megnövekedett diszkinéziát a folyamatos methylphenidate szedés okozza-e, vagy az ADHD-hoz kapcsolódó megnövekedett érzékenységgel áll kapcsolatban, esetleg a kettő interakciójából fakad.

A diszkinézia pontszámok nem változtak szignifikánsan a methylphenidate bevétel követően; valójában érdekes módon az AIMS összpontszám számszerűen alacsonyabb volt methylphenidate bevétel után, mint a bevétel előtt. A methylphenidate egyszeri, terápiás dózisa nem rontotta az esetleg szubklinikai szinten jelenlévő diszkinéziát sem olyan gyermekeknél, akik krónikus methylphenidate kezelés alatt állnak. Így tehát eredményeink nem támasztják alá az 1.4 hipotézist. Ezek szerint, habár bizonyos esetekben megjelenik a korai kezdetű diszkinézia, ahol a gyógyszer előszöri bevétele diszkinéziát vált ki (Balázs és mtsai, 2007; Case és McAndrew, 1974; Heinrich, 2002; Hollis és Thompson, 2007; Marti és mtsai, 2013; Mattson és Calverley, 1968; Senecky és mtsai, 2002; Sleator, 1975; Yilmaz és mtsai, 2013; Willemsen és van der Wal, 2008), már methylphenidate kezelés alatt álló ADHD diagnózisú gyermekek csoportjában nem lehet kimutatni ezt a hatást.

Az ADHD csoportunkban nem találtunk kapcsolatot a methylphenidate szedésének hossza és a diszkinézia súlyossága között, tehát 1.6 hipotézisünk nem igazolódott be. Ez valószínűleg azért lehet, mert legtöbb vizsgálati személyünk a klinikai csoportból már régóta methylphenidate kezelés alatt állt, amikor bevontuk a vizsgálatba.

Az 1.5 hipotézisből a nemre és a testsúlyra vonatkozó feltételezésünket nem támasztották alá az eredmények. Azonban nagyon érdekes eredményünk az életkornak az AIMS összpontszámra gyakorolt hatása: az ADHD csoportban az idősebb gyermekeknek alacsonyabb volt az AIMS összpontszámuk. Ez az összefüggés mind az alap, mind a provokációs helyzetben, valamint valamint methylphenidate bevétel előtt és után is fennállt. Vizsgálatunkban a fiatalabb gyermekeknek magasabb mg/kg

methylphenidate dózist szedtek, mint az idősebb gyermekek, ami magyarázhatja a diszkinézia kifejlődését, vagy hozzájárulhat ahhoz.

Vizsgálatunk korlátai:

- Vizsgálatunk egyik korlátja, hogy amíg az ADHD csoportba tartozó gyermekekénél kétszer mértük fel az AIMS pontszámokat (a methylphenidate bevétel előtt, majd 90-120 perccel később), a kontroll csoportban csak egyszer történt meg a diszkinéziás tünetek vizsgálata. Ez logisztikai nehézségek miatt történt így: a kontroll gyermekekénél nem tudtuk megoldani, hogy hosszabb ideig klinikai környezetben tartsuk őket és szüleiket.
- A kontroll csoport kényelmi mintavétellel lett kiválasztva; a gyermekek és szüleik a vizsgálók ismerősi köreiből, szívességi alapon vettek részt a vizsgálatban.
- A két csoport szignifikánsan különbözött a nemi arány tekintetében, azonban eredményeinkben nem tudtuk kimutatni a nem hatását. Továbbá, a hiba lehetőségét kiküszöbölendő, a nemet kovariánsként bevontuk minden statisztikai elemzésbe.
- További korlátja a vizsgálatunknak, hogy nem vizsgáltuk korábban nem kezelt ADHD diagnózisú gyermek csoportját.
- További utánkövetéses vizsgálatok szükségesek, hogy alaposabb, pontosabb képet kapjunk a diszkinéziás tünetek és a methylphenidate, valamint más stimulánsok hosszútávú, folyamatos vagy megszakított alkalmazása, a kezelés megkezdésekor életkor, a gyógyszer szedésének összideje és a dózis közötti kapcsolatáról. Mivel a felnőttkori ADHD-t sok országban még mindig nem diagnosztizálják és kezelik - habár a DSM-5 (APA, 2013) bevezetésével ez a helyzet pozitívan mozdulhat el –, nagyon kevés adatunk van olyan felnőttek egészségi állapotára vonatkozóan, akik gyermekkorukban ADHD miatt kezelés alatt álltak.

Mivel első vizsgálatunk eredményei nem tették lehetővé azt, hogy elkülönítsük, hogy az ADHD mellett megjelenő szignifikánsan több diszkinéziás tünet az ADHD

mint idegrendszeri fejlődési zavar jellemzője-e, vagy pedig a kezeléshez kapcsolódik, következő vizsgálatunkat az előzőhöz hasonló vizsgálati elrendezéssel terveztük, azonban itt a kontroll csoport és a már kezelésben részesülő ADHD diagnózisú gyermekek csoportja mellett egy olyan csoportot is vizsgáltunk, amelyikbe olyan ADHD diagnózisú gyermekek tartoztak, akik nem részesültek korábban methylphenidate kezelésben. Ezeket a gyermekeket akkor kerestük meg, amikor a kezelőorvos által felírt methylphenidate hatóanyagú gyógyszer legelső bevétele történt, és közvetlenül ez előtt, valamint az első adag gyógyszer hatásának idejében vizsgáltuk meg. Ez lehetővé tette annak vizsgálatát, hogy vajon a kontroll csoporthoz képest magasabb diszkinézia szint mind a kezelt, mind a nem kezelt ADHD csoportban megjelenik-e, és így az ADHD sajátosságának tekinthetjük, vagy pedig csak a kezelésben részesült csoportban mutatkozik ez a különbség, és így a kezeléshez kapcsolódik.

## **5.2. Második vizsgálat**

Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, amely egy stimulánssal kezelt, valamint egy korábban kezelésben nem részesült, ADHD diagnózisú gyermekek csoportjában összehasonlítja a diszkinézia szintjét. Habár a diszkinézia mint a methylphenidate lehetséges mellékhatása az utóbbi időben bekerült a methylphenidate hatóanyagú gyógyszerek alkalmazási előiratába, tudomásunk szerint csak néhány esettanulmány foglalkozott korábban ennek a kérdésnek a vizsgálatával. Doktori munkám korábbi, fentebb ismertetett fázisában megnéztük a diszkinézia szintjét olyan ADHD diagnózisú gyermekeknél, akik methylphenidate kezelésben részesültek (Balázs és mtsai, 2011). Jelen vizsgálatunkban kiterjesztettük ezt a kutatási elrendezést, és bevontunk olyan gyermekeket is, akik korábban nem részesültek methylphenidate kezelésben, azt a vizsgálat időpontjában kezdték meg. Vizsgálatunk eredményei azt mutatják, hogy a kezeletlen ADHD diagnózisú csoport nem különbözött szignifikáns mértékben a diszkinézia pontszám tekintetében az egészséges kontroll csoporttól sem az első methylphenidate adagjuk bevétele előtt, sem azt követően. Azonban a vizsgálatot megelőzően, valamint a vizsgálat ideje alatt is methylphenidate kezelésben részesülő

csoport szignifikánsan magasabb diszkinézia pontszámokat mutatott, mint akár a kezelésben nem részesülő ADHD csoport, akár a kontroll csoport, mind a methylphenidate bevételt megelőzően, mind azt követően. Ezen eredmények megerősítik a 2.1. hipotézisünket, vagyis azt, hogy a kezelt ADHD csoportban magasabb lesz a diszkinézia szintje, mint a másik két csoportban, azonban nem támasztják alá a 2.2. hipotézist, amely szerint a kezeletlen ADHD csoportban magasabb lesz a diszkinézia szintje, mint a kontroll csoportban. Így eredményeink alapján azt a felvetést tehetjük, hogy a diszkinézia nem a zavar jellegéből fakad, hanem a kezeléshez kapcsolódhat. A szakirodalomból azt láthatjuk, hogy bizonyos mozgásos zavarok kezelés-naív személyeknél is gyakrabban jelennek meg pszichiátriai zavarban szenvedő személyeknél, mint kontroll személyeknél (Gilbert, 2008). Így például a diszkinézia gyakoribb antipszichotikum-naív skizofrén felnőtteknél, mint olyan felnőtteknél, akik más pszichiátriai zavarban szenvednek (Fenton és mtsai, 1997). Továbbá a tikek gyakoribbak bizonyos idegrendszeri fejlődési zavarok, pl. autizmus spektrum zavar esetén, mint ezek hiányában. Vizsgálatunkban azonban nem találtunk szignifikáns különbséget a kezelésben nem részesült ADHD csoport és a kontroll csoport között. Eredményeink így további vizsgálatokat tehetnek szükségessé. Eredményeink arra is felhívják a figyelmet, hogy a klinikusoknak különös figyelmet kellene fordítaniuk az esetlegesen megjelenő diszkinéziára az ADHD methylphenidate-tal történő kezelése során.

Testi területekre lebontva a diszkinézia megjelenését, korábbi esettanulmányok alapján 2.3.1, 2.3.2 és 2.3.3 hipotéziseinkben azt feltételeztük, hogy mind az arcon és a száj körüli régiókban (Balázs és mtsai, 2007; Hollis és Thompson, 2007; Marti és mtsai, 2013; Potter és mtsai, 2012; Senecky és mtsai, 2002; Sleator, 1975; Yilmaz és mtsai, 2013), mind a végtagokban (Balázs és mtsai, 2007; Hollis és Thompson, 2007; Potter és mtsai, 2012; Yilmaz és mtsai, 2013) megjelenhetnek diszkinéziás tünetek pszichostimuláns kezelés mellett. Amikor vizsgálatunkban testi területenként hasonlítottuk össze az átlagos AIMS összpontszámot a három csoportban, valóban ezeken a területeken találtunk szignifikáns különbségeket: 1) az ajkak és a száj körüli területeken, 2) a felső végtagokon (kar, csukló, kéz, ujjak), valamint 3) az alsó végtagokon (láb, térd, boka és lábujjak). A száj körüli részek és a felső végtagok esetében a kontroll csoport és a kezelésben nem részesülő ADHD csoport nem

különbözött szignifikánsan, míg a kezelt ADHD csoportban magasabb volt a diszkinézia pontszám. Érdekes módon az alsó végtagok esetében más mintázatot találtunk: a két ADHD csoport (kezelt és kezeletlen) nem különbözött szignifikánsan egymástól, így mindkettőben magasabb volt a diszkinézia pontszám, mint a kontroll csoportban. Láthatjuk, hogy hipotéziseink csak részben teljesültek, így további vizsgálatok szükségesek a téma alaposabb feltárására. Mivel az ajkak és a száj körüli területek jól láthatóak mások számára, az ezeken a területeken megjelenő diszkinézia különösen fontos, mert stigmatizáló hatással is járhat, így ezen eredményünk kiemelt klinikai relevanciát mutat.

Korábbi, disszertációm első részében bemutatott vizsgálatunk alapján a 2.4 hipotézisben azt feltételeztük, hogy a methylphenidate terápiás dózisának egyszeri bevétele nem fogja megnövelni a diszkinézia szintjét methylphenidate kezelésben részesülő gyermekeknél (Balázs és mtsai, 2011). Amikor megvizsgáltuk az AIMS összpontszámot methylphenidate bevétel előtt és után, eredményeink megerősítették ezt a feltevésünket. Továbbá ugyanezt a mintázatot láttuk a kezeletlen ADHD csoportban is, vagyis hogy a legelső adag methylphenidate, amit bevettek a kezelőorvos utasítása szerint, nem okozott növekedést a diszkinézia pontszámában. Azonban, amikor egy ún. „shift table”-lel is megnéztük a nyers diszkinézia pontszám maximum értékeit, azt láthattuk, hogy a kezeletlen ADHD csoportban a gyermekek negyede, a kezelt ADHD csoportban pedig a 15%-a magasabb maximum AIMS pontszámot ért el valamelyik testi területen methylphenidate bevétel után, mint előtte. Ez az eredmény is megerősíti, hogy a kezelőorvosnak speciális figyelmet kell fordítani az ADHD diagnózisú személyek methylphenidate kezelése során az esetlegesen megjelenő diszkinéziás tünetekre.

Mivel a tik zavarok gyakran jelennek meg komorbid kórképként ADHD mellett (Pinto és mtsai., 2016), nagyon fontos, hogy egyértelműen elkülönítsük a diszkinéziát a tik zavaroktól. A szakirodalomból tudjuk, hogy a Tourette-féle zavarban megjelenhet tardív diszkinézia (Silva és mtsai., 1993). Silva és mtsai. (1993) alapján különböző módok állnak rendelkezésünkre a mozgászavarok e két típusának elkülönítésére. Egyrészt ha szándékos elterelő motoros feladatokat adunk a személynek (ahogyan a provokációs helyzetben tettük, lásd fent), az csökkenteni fogja a tikeket, azonban a

diszkinéziát felerősíti. Másrészt az érintett személyek szubjektív különbségről is beszámolnak a tik és a diszkinézia között: míg a Tourette-féle zavarban megjelenik a premonitoros készlet, a diszkinézia esetén nem. Amint az 5. Táblázatban láthatjuk, vizsgálatunkban csak két kezeletlen ADHD csoportba tartozó gyermeknél állt fel a tik zavarok valamely típusa a gyermek M.I.N.I. diagnosztikus interjú alapján, a kezelt gyermekek közül pedig senkinél nem állt fenn. Vizsgálatunk eredményeit az alábbi korlátok figyelembe vételével kell értelmeznünk:

- Vizsgálatunk keresztmetszeti elrendezésű. Habár jelen kutatás összehasonlít egy kezelt és egy kezeletlen ADHD csoportot, és így további kérdésekre ad választ a doktori munkám első fázisának vizsgálatához képest (Balázs és mtsai, 2011), nem vizsgálja a diszkinézia szintjét azonos mintán belül methylphenidate kezelés megkezdése előtt, valamint egy bizonyos idő elteltével. Egy prospektív vizsgálati modell, amely ugyanazon gyermekeket követi után gyógyszeres kezelésük megkezdésétől kezdve, további adatokkal járulna hozzá a téma alaposabb ismeretéhez.
- Egy másik korlát a nemi és életkorbeli különbség a kontroll csoport, és a két ADHD csoport között, habár a két ADHD csoport között nem volt szignifikáns különbség e tekintetben. Ezt a két változót kovariánsként bevontuk az elemzésekbe.

Mindezek alapján szeretném hangsúlyozni vizsgálatunk gyakorlati jelentőségét. Mivel az ADHD egy krónikus állapot, amely az esetek 40-60%-ában felnőttkorban is folytatódik (Biederman és mtsai, 2010; Weiss és mtsai, 1985), folyamatos monitorozást és kezelést igényel (Brown és mtsai, 2001). A stimulánsokat, mint a methylphenidate-ot is, nagyon gyakran használják a zavar gyógyszeres kezelésére (Santosh és Taylor, 2000); így kritikus fontosságú a methylphenidate hosszútávon megjelenő mellékhatásainak vizsgálata és kezelése. Vizsgálatunk ráirányítja a figyelmet arra, hogy a klinikusoknak speciális odafigyelést kell tanúsítaniuk ADHD diagnózisú klienseik methylphenidate-tal történő kezelése során az esetlegesen megjelenő diszkinéziás tünetekre. Ennek különös jelentősége abban is áll, hogy a diszkinéziás tüneteket mások is láthatják, így ez a mellékhatás a kezelés jele lehet a személy környezetében élők számára. Így a diszkinézia kezelése ezekben az esetekben megakadályozhatja az érintett gyermek stigmatizációját.



Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy eredményeink megerősítik azt a feltevést, hogy a diszkinézia megjelenése kapcsolatban állhat a methylphenidate kezeléssel ADHD-ban. Így vizsgálatunk újabb adatokkal járul hozzá azoknak a methylphenidate kezelés és a diszkinézia lehetséges kapcsolatára vonatkozó kérdéseknek a megválaszolásához, amelyeket korábbi esettanulmányok (pl. Balázs és mtsai, 2007; Marti és mtsai, 2013; Potter és mtsai, 2012; Yilmaz és mtsai, 2013), valamint korábban bemutatott, szisztematikus vizsgálatunk (Balázs és mtsai, 2011) felvetettek. Amikor a különböző testi területeken belül vizsgáltuk meg a diszkinézia szintjében megjelenő különbségeket a vizsgálati csoportok között, az ajkak és száj körüli területen, valamint a felső és az alsó végtagokon találtunk szignifikáns különbségeket. Azonban eredményeink azt sugallják, hogy ezek az esetek viszonylag ritkák, és általánosságban, egyetlen methylphenidate adag nem növeli meg a diszkinézia szintjét szubklinikai szinten sem. Vizsgálatunk – a korlátaival együtt – a témában megjelent korábbi tanulmányokhoz képest összetettebb szinten igyekszik választ adni a kérdésekre. Továbbá hangsúlyozza, hogy további vizsgálatok lennének szükségesek a még nem tisztázott kérdések megválaszolására.

### **5.3. Áttekintő megbeszélés**

A doktori munkámban bemutatott vizsgálatok az ADHD gyógyszeres, methylphenidate kezelése és a diszkinéziás tünetek mint esetleges mellékhatás kapcsolatára vonatkoznak. A bemutatott vizsgálatoknak igen nagy klinikai relevanciája van. Mint a Bevezetőben láthattuk, az ADHD egy gyakori zavar, amelynek prevalenciája gyermekkorban 5%, és emellett egy krónikus állapot, amely az esetek 35-66%-ában felnőttkorban is folytatódik, így előfordulási gyakorisága ekkor 3% körülre tehető (Biederman és mtsai, 2010; Fayyad és mtsai, 2007; Weiss és mtsai, 1985). Azt is láthattuk, hogy ha ez az állapot kezeletlen marad, fokozatosan társulnak hozzá olyan negatív folyamatok és események, amelyek megnövelik annak a valószínűségét, hogy később az életben súlyos pszichopatológia alakul ki (Graham és mtsai, 2011; Taylor és mtsai, 1996). A zavar gyakori, krónikus és az élet számos területére kiható jellege miatt rendkívül nagy a jelentősége annak, hogy gyakran évekig tartó kezelésére az érintett

személyek számára megfelelő, hatékony és biztonságos, és emellett jó mellékhatás profillal rendelkező kezelést tudunk nyújtani, ami a tünetek csökkentése mellett minél jobb életminőséget biztosít számukra. A zavar kezelésére alkalmazott methylphenidate és más stimulánsok igen elterjedt alkalmazásával párhuzamosan növekszik a gyógyszer mellékhatásai iránti érdeklődés is (Senecky és mtsai, 2002).

Az American Academy of Pediatrics (2001) ajánlása szerint az ADHD-s gyermekek kezelésének fő célja a funkcionálás maximalizálása, emellett fontos a családdal, tanárokkal, kortársakkal való kapcsolat javítása, a diszruptív viselkedés csökkentése, az iskolai teljesítmény növelése, az önállóság erősítése, az önértékelés fejlesztése, és egy általánosabb, növekvő biztonság a társadalmon belül.

A methylphenite egy igen hatékony kezelési lehetőség az ADHD esetében (Santosh és Taylor, 2000), mely az American Academy of Pediatrics (2001) megfogalmazott célok elérésében nagy segítséget nyújt. A doktori munkám során talált esetleges mellékhatás, az elsősorban orofaciális diszkinézia időben, még szubklinikai szinten történő felismerése az ADHD diagnózisú betegek kezelését tovább segíti.

### **5.3.1. Lehetséges mechanizmusok a methylphenidate kezelés és a diszkinéziás tünetek között**

Igen érdekes kérdés, hogy vajon milyen mechanizmus magyarázhatja vizsgálataink során talált fő eredményünket, azt, hogy a hosszabb ideje methylphenidatot szedő ADHD diagnózisú gyermekeknél magasabb a diszkinéziás tünetek előfordulása.

Az esettanulmányokból látjuk (Balázs és mtsai, 2007; Case és McAndrew, 1974; Gay és Ryan, 1994; Heinrich, 2002; Hollis és Thompson, 2007; Marti és mtsai, 2013; Mattson és Calverley, 1968; Mendhekar és Andrade, 2008; Morgan és mtsai, 2004; Potter és mtsai, 2012; Sallee és mtsai, 1989; Senecky és mtsai, 2002; Singh és mtsai, 1983; Sleator, 1975; Thiel és Dressler, 1994; Yilmaz és mtsai, 2013; Weiner és mtsai, 1978; Willemsen és van der Wal, 2008), hogy két markánsan különböző típusa van a

stimuláns kezelés mellett megjelenő diszkinéziának a tünetek megjelenési idejétől függően. A korai kezdetű csoportban a diszkinéziának mind a megjelenése, mind a megszűnése a stimuláns első bevitelének napján, vagy az azt követő néhány napban történik (Balázs és mtsai, 2007; Case és McAndrew, 1974; Heinrich, 2002; Hollis és Thompson, 2007; Marti és mtsai, 2013; Mattson és Calverley, 1968; Senecky és mtsai, 2002; Yilmaz és mtsai, 2013; Willemsen és van der Wal, 2008), míg a késői kezdetű csoportban a diszkinézia több héttel a stimuláns első bevétele után jelenik meg, és csak néhány hónappal a terápia befejezését követően múlik el (Gay és Ryan, 1994; Mattson és Calverley, 1968; Mendhekar és Andrade, 2008; Morgan és mtsai, 2004; Potter és mtsai, 2012; Sallee és mtsai, 1989; Singh és mtsai, 1983; Thiel és Dressler, 1994; Weiner és mtsai, 1978). Doktori munkám vizsgálatai során a korai kezdetű diszkinéziás tünetek vizsgálatára nyílt lehetőségem. Többen felvetik, hogy a két típus mind klinikai, mind farmakológiai szempontból külön jelenséget fed, amelyeknek különböző mechanizmusok működnek a háttérben (Balázs és mtsai, 2007; Senecky és mtsai, 2002). Az alábbiakban e két típus háttérben álló lehetséges mechanizmusokat veszem sorra a szakirodalom alapján.

A korai kezdetű típusnál, ahol a diszkinézia kezdete és abbamaradása is a methylphenidate bevitelének napján történik, Balázs és mtsai (2007) felvetik, hogy magasabb methylphenidate szérumszinttel állhat összefüggésben, aminek következtében a DA receptorok túlstimulálódnak. Mint a Bevezetőben láthattuk, a methylphenidate blokkolja a DA transzportert, és ez az indirekt DA agonista hatás alapvető szerepet játszik a szer terápiai hatásában (Solanto, 2002; Volkow, 1998). Így a methylphenidate hatására nő a striátumban is az extracelluláris DA szint. Ez a mechanizmus pedig alapvető fontosságú a mozgászavarok kialakulásában (Volkow et al. 1998, 2001). Senecky és mtsai (2002) esettanulmányukban egy korai kezdetű diszkinéziát írtak le egy methylphenidate kezelésben (10 mg) részesülő, hatéves ADHD diagnózisú lánynál, akinél ezt követően azonnal kialakult az arcot, ezen belül kifejezetten a száj környékét érintő diszkinézia, ami 5 órával a gyógyszer bevitelét követően múlt el. A szerzők felvetik, hogy a jelenség háttérben gyógyszer-receptor interakció, egyéni gyógyszer érzékenység állhat, amelyben genetikai faktorok mediálhatnak.

A késői kezdetű típusnál, amikor lassan alakul ki a gyógyszer szedése mellett a diszkinézia, valamint lassan, fokozatosan szűnik meg, több szerző felveti, hogy a dopamin receptorok hiperszenzitivitásával áll összefüggésben (Balázs és mtsai, 2007; Senecky és mtsai, 2002; Weiner és mtsai, 1978). Ezt a mechanizmust támasztják alá Weiner és munkatársai (1978). Kutatócsoportjuk beszámol egy olyan, methylphenidate által kiváltott önkéntelen mozgásokkal járó esetről, amely ebbe a csoportba tartozik. Egy 8 éves fiúnál, akit ötéves kora óta methylphenidate-tal kezeltek ADHD tüneteinek miatt, amikor nyolcéves korában 25 mg-ról 35 mg-ra emelték a napi methylphenidate adagját, 2 héttel ezt követően diszkinézia jellegű tünetek jelentek meg. Az akaratlan mozgások eleinte a fejet és a vállakat érintették, majd tovább terjedtek a végtagokra. Amikor két évvel később megszüntették gyermek methylphenidate kezelését, két hónappal ezt követően megszűntek az akaratlan mozgások. Weiner és munkatársai (1978) állatkísérletükben vizsgálták a diszkinézia ezen fajtájának hátterét. Tengerimalacoknak három héten keresztül adtak nagy dózisú (10 mg/kg) methylphenidate-ot, és közben értékelték a sztereotíp viselkedésüket. Eredményeik alapján az a methylphenidate dózis, amely eleinte nem okozott sztereotíp viselkedést, a 21 nap elteltével teljes mértékben előhívta azt. További eredményük, hogy amikor három nap gyógyszereszünet után küszöb alatti dózisú (0,2 mg/kg) apomorphine-t adtak ezeknek az állatoknak, azok erre hiperszenzitív választ adtak. Ebből a szerzők arra következtetnek, hogy a dopamin receptorok hiperszenzitizációja következett be a krónikus methylphenidate kezelés hatására. Felvetődik, hogy az ADHD diagnózisú személyek egy részénél a zavar együtt jár a striatum szubklinikai szintű sérülésével, ami mindaddig nem látható, amíg stimuláns kezelés hatására felszínre nem kerül (Weiner és mtsai, 1978)

A stimuláns gyógyszerelés mellett megjelenő diszkinézia hátterében a krónikus methylphenidate kezelés hatására esetleg kialakuló, a striatumot érintő strukturális változások is szerepet játszhatnak. Bussing és mtsai (2002) vizsgálatukban azt találták, hogy olyan ADHD-s gyermekeknél, akik methylphenidate kezelésben részesültek, kisebb volt a bal és az össz nucleus caudatus térfogat, mint azoknál az ADHD-s gyermekeknél, akik nem kaptak kezelést. Habár ezt az eredményt nem erősítette meg egy másik, nagyobb vizsgálat (Castellanos és mtsai, 2002), ahol szintén kezelt és nem kezelt ADHD-s gyermekeket hasonlítottak össze, a stimuláns kezelésnek a nucleus

caudatus térfogatára gyakorolt hatását nem lehet teljesen kizárni (Krain és Castellanos, 2006). A nucleus caudatus esetleges deficitje, a striatum részeként hozzájárulhat a mozgászavarok, így a diszkinézia kialakulásához.

#### **5.4. A vizsgálataink gyakorlati jelentősége**

A doktori dolgozatomban bemutatott kutatások nagyon szoros szálakkal kapcsolódnak a klinikumhoz: klinikai megfigyelésből indultak ki, és a kapott eredményeknek is konkrét klinikai implikációjuk van.

Amint a Bevezetőben leírtam, a doktori disszertációmban bemutatott vizsgálatok is a klinikumban gyökereznek, mivel a közvetlen előzményt az az eset jelenti, amellyel kutatócsoportunk néhány tagja több évvel ezelőtt találkozott a klinikai munka során (Balázs és mtsai, 2007). Ez inspirálta a doktori dolgozatomban bemutatott első vizsgálat megtervezését és megvalósítását, majd az annak során felmerült újabb kérdések vezettek el a doktori munkámban bemutatott második vizsgálathoz.

A vizsgálatunkban kapott eredmények is szorosan kötődnek a klinikumhoz, mivel ezek alapján, amint azt korábban is leírtam, fontos javaslatokat tehetünk az ADHD diagnózisú személyeket kezelő, klinikumban dolgozó pszichiáterek felé. A kapott eredmények ugyanis ráirányítják a figyelmet annak fontosságára, hogy a klinikusok figyeljenek oda, és ismerjék fel ADHD diagnózisú klienseik methylphenidate-tal történő kezelése során az esetlegesen megjelenő, akár enyhe mértékű diszkinéziás tüneteket. Felmerülhet annak a kérdése, hogy érdemes-e rutinszerűen kiszűrni a diszkinéziás tüneteket methylphenidate kezelés esetén, vagy ez túlzottan nagy terhet ró a klinikus szakemberekre. Mindenképpen fontos azonban, hogy figyelem irányuljon a diszkinéziás tünetek felismerésére.

Az is nagyon fontos, hogy amennyiben diszkinézia jelenik meg methylphenidate kezelés mellett, számba kell venni az ADHD kezelésének más módjait. Ha ugyanis ilyen jellegű mellékhatás alakul ki gyógyszeres kezelés mellett, akkor az annak a mutatója lehet, hogy az adott gyógyszer vagy gyógyszercsoport hosszú távon nem a

megfelelő kezelési mód a gyermek számára (Gilbert, 2008). Gyógyszeres terápiát tekintve gondolni kell a gyógyszerváltásra: az ADHD kezelésében alkalmazott, a methylphenidate-tól eltérő hatásmechanizmussal rendelkező atomoxetin áll még rendelkezésre, amely hatékony és biztonságos módja az ADHD kezelésének (Graham és mtsai, 2011). Emellett fontos kiemelni az ADHD kezelésében hatékony nem gyógyszeres kezelési formákat is, amelyek az érintett személyek (gyermek, szülő, pedagógus) edukációját, kognitív viselkedés-terápiát, és szociális intervenciókat jelentenek (Biederman és Faraone, 2005; Goldman és mtsai, 1998).

## 5.5. Kitekintés

Mint láthattuk, doktori munkám első vizsgálata során szisztematikusan vizsgáltunk egy olyan jelenséget, amely korábban csak az evidenciák egy alacsonyabb fokán, esettanulmányok szintjén jelent meg a szakirodalomban, második vizsgálatunkban pedig igyekeztünk kiküszöbölni az első vizsgálatban felmerülő limitációkat, valamint a vizsgálati módszer továbbfejlesztésével megválaszolni az első vizsgálat eredményei kapcsán felmerülő kérdéseket.

Jelen eredményeink felvetik annak szükségességét, hogy a téma vizsgálatában a további lépés mindezt egy longitudinális kutatási elrendezés keretén belül vizsgálni. Fontos szerepet kellene, hogy kapjon azon gyermekek utánkövetése, akiket második vizsgálatunknak a doktori dolgozatomban közölt fázisában akkor vizsgáltunk, amikor életükben legelőször kaptak gyógyszeres, methylphenidate kezelést. Fontos lenne felmérni a személyen belüli változásokat az idő előre haladtával. Különösen nagy jelentősége van az utánkövetéses vizsgálatnak, ha figyelembe vesszük a methylphenidate indukálta diszkinézia két külön típusát, vagyis azt, hogy míg előfordul, hogy az első gyógyszerbevétellel egy napon alakulnak ki a diszkinéziás tünetek, bizonyos esetekben, a késői kezdetű típusnál csak hetekkel az első gyógyszerbevételt követően figyelhetők meg a tünetek. Jelen dolgozatban bemutatott második vizsgálatunkban a kezeletlen ADHD csoportot mind a legelső gyógyszerbevétel előtt,

mind azt követően, a gyógyszerhatás maximumának idejében megvizsgáltuk. Ez lehetővé tette a korai kezdetű diszkinéziás tünetek felmérését. A késői kezdetű diszkinézia kialakulásának felmérésére utánkövetéses vizsgálattal lenne lehetőség. A kezelt ADHD csoportban, mivel első gyógyszerbevitelüket követően nem történt diszkinéziás tünetek vizsgálata, nem tudhatjuk, hogy azoknál, akiknél valamilyen mértékű diszkinéziát találtunk, korai kezdetű tünetekről van-e szó, amelyek enyhe, preklinikai jellege lehetővé tette a folyamatos gyógyszerelést, vagy fokozatosan kialakuló, késői kezdetű tünetekről van szó. A doktori munkám ezen tapasztalataiból kiindulva a dolgozatomban bemutatott második vizsgálat hároméves utánkövetése jelenleg már zajlik, így reméljük, hogy a jövőben összetettebb képet tudunk kialakítani erről a jelenségről.

Vizsgálataink limitációi között szerepel a kontroll csoport és az ADHD csoport, vagy csoportok közötti nemi különbség. Ezen túl a vizsgálati mintánkba bevont gyermekek többsége fiú – ami tükrözi a populációban, különösen a klinikumban megjelenő fiú-lány arányokat ADHD-s gyermekek esetében, mivel fiúk esetében 2-3-szor gyakrabban fordul elő ADHD normál populációban, mint lányoknál (Polanczyk és mtsai, 2007), klinikai mintán pedig ennél is nagyobb különbséget, 1:6 találunk (Biederman és Faraone, 2004) –, így nem volt lehetőségünk arra, hogy nemi különbségeket is vizsgáljunk ebben a témában.

Szintén további kutatások témája lehet a stimulánsok melletti diszkinézia háttérmechanizmusainak neurobiológiai vizsgálata. Míg a késői kezdetű diszkinézia esetében rendelkezésünkre állnak vizsgálatokon alapuló adatok (Weiner és mtsai, 1978), a korai kezdetű diszkinézia héttére feltárássra vár.

További érdekes kutatás lehet az ADHD mellett megjelenő komorbid zavarok alapján képzett alcsoportokban a diszkinézia vizsgálata. Mint a bevezetőben láthattuk – és saját korábbi vizsgálataink is alátámasztják –, az ADHD diagnózisú gyermekek esetében nagyon gyakori a komorbiditás, felénél, vagy akár kétharmadánál felállítható legalább egy komorbid pszichiátriai diagnózis (Balázs és Gádoros, 2005; Biederman és mtsai, 1991; Huh és mtsai, 2011; Keresztény és mtsai, 2012), amelyek mind az externalizáló, mind az internalizáló zavarok körébe tartozhatnak (Biederman és mtsai,

1991; 2010; Huh és mtsai, 2011; Keresztény és mtsai, 2012). Fontos további kutatási irány lehet az ADHD és a viselkedészavar együttjárása esetén vizsgálni a diszkinéziát. Ahogy korábban írtam, a BNO-10 külön diagnosztikus kategóriát tart fenn ezen két kórkép komorbiditása esetén hiperkinetikus magatartászavar elnevezéssel (WHO, 1992), amely rosszabb prognózissal, súlyosabb tünetekkel és neurokognitív hiányokkal jár, mint a két kórkép külön-külön. A családi genetikai vizsgálatok alapján felmerül az az elképzelés, hogy az ADHD melletti komorbid viselkedészavar az ADHD sajátos, külön családi altípusát alkotja. Ezért érdekes lehet vizsgálni, hogy ennél az altípusnál eltérő képet kapunk-e a methylphenidate kezelés mellett jelentkező diszkinéziás tünetek szintjében, mint ha az ADHD viselkedészavar nélküli típusát vizsgáljuk. Kiemelt jelentőségű lehet továbbá az ADHD melletti Tourette szindróma vizsgálata ebből a szempontból.



## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink eredményeiből az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

Első vizsgálat, ahol 1) kontroll, vagyis nem klinikai, ADHD diagnózissal nem rendelkező, gyógyszeres kezelésben nem részesülő, valamint 2) methylphenidate gyógyszeresen kezelt ADHD csoportot hasonlítottunk össze:

- A methylphenidate kezelésben részesülő ADHD csoportban szignifikánsan magasabb a diszkinézia szintje, mint a kontroll, vagyis nem ADHD-s, gyógyszeres kezelésben nem részesülő gyermekeknél.
- Ez az összefüggés mind a diszkinézia alap-, mind a lehetséges diszkinézia kiváltását facilitáló provokációs helyzetben fennáll, azonban a diagnosztikus csoport és a provokációs helyzet között nincs szignifikáns interakció.
- Olyan személyeknél, akik folyamatos methylphenidate kezelés alatt állnak, egyszeri methylphenidate bevétel nem gyakorol szignifikáns hatást a diszkinézia szintjére.
- Nincs szignifikáns interakció a methylphenidate bevétel és a provokációs helyzet között.
- Az életkornak mint kovariánsnak szignifikáns hatása van a fenti összefüggésekre, így moderátor hatást fejt ki a diszkinézia súlyossága, és a diagnosztikus csoport és a provokációs helyzet kapcsolatára:
  - A diagnosztikus csoport (ADHD vs. kontroll) és a kor hatásán felül a kettő interakciója is szignifikánsan hozzájárul diszkinézia variabilitásának magyarázatához.
  - Az ADHD csoportban, methylphenidate bevétel előtt szignifikáns negatív korreláció áll fenn a kor és a diszkinézia között mind alap, mind provokációs helyzetben, valamint provokációs helyzetben methylphenidate bevétel után is.
  - A kontroll csoportban ezzel szemben szignifikáns pozitív korreláció áll fenn a kor és a diszkinézia között alap helyzetben.

- Nincs szignifikáns kapcsolatot a methylphenidate szedésének ideje és a diszkinézia súlyossága között.

Második vizsgálat, ahol 1) kontroll, vagyis nem klinikai, ADHD diagnózissal nem rendelkező, gyógyszeres kezelésben nem részesülő, 2) methylphenidate gyógyszeresen kezelt ADHD diagnózissal, valamint 3) gyógyszeres kezelésben korábban nem részesülő ADHD diagnózissal gyermekek csoportját hasonlítottuk össze:

- Mind methylphenidate bevétel előtt, mind a két ADHD csoportban (korábban kezelt és kezeletlen ADHD csoport) történő methylphenidate bevétel után a kezelt ADHD csoport szignifikánsan magasabb diszkinézia összpontszámot mutat, mint a kontroll csoport, és a kezeletlen ADHD csoport.
- A kontroll csoport és a kezeletlen ADHD csoport között nincs különbség a diszkinézia szintjében sem akkor, amikor az ADHD csoport még teljesen methylphenidate-naív, sem a legelső methylphenidate bevételüket követően.
- Területekre lebontva, a methylphenidate-tal kezelt ADHD csoportban magasabb a diszkinézia szintje az ajkak és a száj körüli területeknél, valamint a felső végtagokban, mint a nem kezelt ADHD csoportban, illetve a kontroll csoportban, míg ez utóbbi két csoport között nincs.
- Az alsó végtagok esetében mindkét ADHD csoportban magasabb a diszkinézia szintje, mint a kontroll csoportban.
- Olyan személyeknél, akik korábban még soha nem részesültek methylphenidate kezelésben – hasonlóan azokhoz, akik methylphenidate kezelés alatt állnak –, egyszeri methylphenidate bevétel nem gyakorol szignifikáns hatást a diszkinézia szintjére.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkám során az ADHD methylphenidate kezelése mellett megjelenő diszkinéziás tüneteket vizsgáltam. Tudomásunk szerint jelen dolgozatban bemutatott vizsgálatok az elsők, amelyek szisztematikusan vizsgálják a methylphenidate kezelés és a diszkinézia közötti kapcsolatot.

Az első vizsgálatban kontroll, és a vizsgálat ideje alatt már methylphenidate kezelésben részesülő klinikai mintát hasonlítottunk össze a diszkinéziás tünetek tekintetében. Azt találtuk, hogy szignifikánsan több diszkinéziás tünet volt jelen az ADHD diagnózisú csoportban, mint a kontroll csoportban, továbbá, hogy a methylphenidate egyszeri, terápiás dózisa nem vált ki diszkinéziás tüneteket, illetve nem ront már meglévő diszkinéziás tüneteken olyan ADHD diagnózisú gyermekeknél, akik a vizsgálat időpontjában rendszeres methylphenidate kezelésben részesülnek.

Következő vizsgálatunk az előzőhöz hasonló vizsgálati elrendezésű, azonban itt a kontroll csoport, és a már kezelésben részesülő ADHD diagnózisú gyermekek csoportja mellett egy olyan csoportot is vizsgáltunk, amelyikbe korábban methylphenidate kezelésben nem részesülő ADHD diagnózisú gyermekek tartoztak, akiket a kezelőorvos által felírt methylphenidate hatóanyagú gyógyszer legelső bevétele előtt, és közvetlenül utána vizsgáltuk meg. Eredményeink alapján a diszkinézia megjelenése kapcsolatban állhat a methylphenidate kezeléssel ADHD-ban. A különböző testi területeken vizsgálva a diszkinézia szintjében megjelenő különbségeket a vizsgálati csoportok között, az ajkak és száj körüli területen, valamint a felső és az alsó végtagokon találtunk szignifikáns különbségeket. Továbbá azt is láthattuk, hogy korábban methylphenidate-tal nem kezelt ADHD diagnózisú gyermekeknél a legelső methylphenidate bevétele nem növeli meg a diszkinézia szintjét.

Doktori munkám eredményei hozzájárulnak az ADHD methylphenidate kezelés melletti diszkinéziás tünetek természetének alaposabb megismeréséhez, valamint felhívják a klinikusok figyelmét ADHD diagnózisú klienseiknél az esetlegesen megjelenő diszkinézia felismerésének és kezelésének fontosságára.

## 8. SUMMARY

During my PhD studies I investigated the dyskinesia symptoms associated with methylphenidate treatment of ADHD. To our knowledge the researches presented in this dissertation are the first ones that investigate the association between methylphenidate treatment and dyskinesia symptoms by comparing group of children with ADHD and non-clinical group of children without ADHD systematically.

In the first study, we compared the level of dyskinesia symptoms in two groups: 1) control children, 2) children with ADHD, who were under methylphenidate treatment at the time of investigation. We found significantly more dyskinesia symptoms in the ADHD group than in the control group. Furthermore our results show that the administration of a single, therapeutic dose of methylphenidate does not induce dyskinesia and does not intensify existing dyskinesia symptoms in children with ADHD who were under regular methylphenidate treatment at the time of investigation.

Our second study had the same design as our first one, but this time we investigated a treatment-naive group of children with ADHD beside the control group of children and the treated group of children with ADHD. These treatment-naive children with ADHD were investigated just before and after they got their very first dose of methylphenidate according to the instructions of their child psychiatrist. According to our results dyskinesia symptoms are associated with methylphenidate treatment of ADHD. Comparing the level of dyskinesia in different body areas between study groups, significant differences were found in lips and perioral area, as well as in the upper and lower extremities. We found that a first, single therapeutic dose of methylphenidate does not enhance the level of dyskinesia in treatment-naive children with ADHD.

The results of my doctoral dissertation contribute to a better knowledge of dyskinesia symptoms associated with methylphenidate treatment of ADHD. Furthermore, the result call attention that clinicians should take special care for the recognition and treatment of possibly arising dyskinesia symptoms during the treatment of their ADHD patients with methylphenidate.

## 9. IRODALOJEGYZÉK

- Agarwal R, Goldenberg M, Perry R, IsHak WW. (2012) The quality of life of adults with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Innov Clin Neurosci*, 9:10–21.
- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. (2001) Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 108:1033–44.
- American Psychiatric Association. (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSM-IV), Washington D.C.
- American Psychiatric Association. (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM-5), Washington D.C.
- Arnsten AF. (2006) Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology*, 31:2376–83.
- Ayehu M, Shibre T, Milkias B, Fekadu A. (2014) Movement disorders in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 9:280.
- Balázs J, Bíró A, Dálnoki D, Lefkovich E, Tamás Zs, Nagy P, Gádoros J. (2004) A Gyermek M.I.N.I. kérdőív magyar nyelvű változatának ismertetése. [Introduction of the Hungarian version of the M.I.N.I. Kid]. *Psychiatr Hung*, 19:358–364.
- Balázs J, Gádoros J. (2005). Komorbiditás a gyermekpszichiátriában: Valóban olyan gyakori a mániás epizód–ADHD együttes jelentkezése? [Comorbidity in child psychiatry: is the comorbidity of pediatric mania and ADHD really that high?] *Psychiatr Hung*, 20:293–298.

- Balázs J, Besnyő M, Gádoros J. (2007) Methylphenidate-induced orofacial and extremity dyskinesia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 17:378–381.
- Balázs J, Dallos G, Keresztény A, Czobor P, Gádoros J. (2011) Methylphenidate treatment and dyskinesia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 21:133–8.
- Balázs J, Miklósi M, Keresztény Á, Dallos Gy, Gádoros J. (2014) Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Suicidality in a Treatment Naïve Sample of Children and Adolescents. *J Affect Disord*, 152-154:282–7.
- Biederman J, Newcorn J, Sprich S. (1991) Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry*, 148:564–577.
- Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon S, Warburton R, Reed E. (1995) Family-environment risk factors for attention deficit hyperactivity disorder: a test of Rutter’s indicators of adversity. *Arch Gen Psychiatry*, 52:464–470.
- Biederman J, Faraone SV, Milberger S, Curtis S, Chen L, Marris A, Ouellette C, Moore P, Spencer T. (1996) Predictors of persistence and remission of ADHD: results from a four-year prospective follow-up study of ADHD children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:343–351.
- Biederman J, Faraone SV. (2004) The Massachusetts General Hospital studies of gender influences on attention-deficit/hyperactivity disorder in youth and relatives. *Psychiatr Clin North Am*, 27:225–32.
- Biederman J, Faraone SV. (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237–48.
- Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone SV. (2010) How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res*, 177:299–304.

- Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML. (2001). Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics*, 107:E43.
- Bussing R, Grudnik J, Mason D, Wasiak M, Leonard C. (2002) ADHD and conduct disorder: An MRI study in a community sample. *World J Biol Psychiatry*, 3:216–220.
- Case Q, McAndrew JB. (1974) Dexedrine dyskinesia: An unusual iatrogenic tic. *Clin Pediatr (Phila)*, 13:69.
- Casey BJ, Nigg JT, Durston S. (2007) New potential leads in the biology and treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *Curr Opin Neurol*, 20:119–24.
- Castellanos FX. (1997) Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)*, 36:381–93.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288:1740–8.
- Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, Knell E, Kocsis P, Baumgarten R, Kovacs BW, et al. (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 266:1793–1800.
- Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL. (1995) Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet*, 56:993–998.
- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. (2003) Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, 60:837–44.

- Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. (2012) A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, 48:194-215.
- Dallos G, Miklósi M, Keresztény A, Velő S, Szentiványi D, Gádoros J, Balázs J. Self- and Parent-Rated Quality of Life of a Treatment Naïve Sample of Children With ADHD: The Impact of Age, Gender, Type of ADHD, and Comorbid Psychiatric Conditions According to Both a Categorical and a Dimensional Approach. *J Atten Disord*. 2014 Jul 11. pii: 1087054714542003. [Epub ahead of print]
- Danckaerts M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Hollis C, Santosh P, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Taylor E, Zuddas A, Coghill D. (2010) The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19:83–105.
- Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. (1999) Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 354:2132–3.
- Faraone S, Biederman J. (1994) Is attention deficit hyperactivity disorder familial? *Harv Rev Psychiatry*, 1:271–287.
- Faraone S, Biederman J. (1998) Neurobiology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*, 44:951–958.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. (2003) The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2:104–13.
- Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*, 6:15020.



- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, De Girolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lepine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R. (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*, 190:402–409.
- Fenton WS, Blyler CR, Wyatt RJ, McGlashan TH. (1997) Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *Br J Psychiatry*, 171:265-8.
- Gay CT, Ryan SG. (1994) Paroxysmal kinesigenic dystonia after methylphenidate administration. *J Child Neurol*, 9:45–46.
- Gilbert DL. (2008) Drug-induced movement disorders in children. *Ann N Y Acad Sci*, 1142:72-84.
- Gillis, JJ, Gilger, JW, Pennington, BF, De Fries, JC. (1992) Attention deficit disorders in reading disabled twins: evidence for a genetic etiology. *J Abnorm Child Psychol*, 20:303–315.
- Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. (1998) Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*, 279:1100–7.
- Goodman R, Stevenson J. (1989) A twin study of hyperactivity, II: the etiologic role of genes, family relationships, and perinatal adversity. *J Child Psychol Psychiatry*, 30:691–709.
- Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, Döpfner M, Hamilton R, Hollis C, Holtmann M, Hulpke-Wette M, Lecendreux M, Rosenthal E, Rothenberger A, Santosh P, Sergeant J, Simonoff E, Sonuga-Barke E, Wong IC, Zuddas A, Steinhausen HC, Taylor E; European Guidelines Group. (2011) European Guidelines Group. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 20:17–37.

- Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Publication ADM 76–338. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare.
- Heinrich TW. (2002) A case report of methylphenidate-induced dyskinesia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 4:158–159.
- Hill JC, Schoener EP. (1996) Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 153:1143–1146.
- Hollis CP, Thompson A. (2007) Acute dyskinesia on starting methylphenidate after risperidone withdrawal. *Pediatr Neurol*, 37:287–288.
- Huh Y, Choi I, Song M, Kim S, Hong SD, Joung Y. (2011) A Comparison of Comorbidity and Psychological Outcomes in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investig*, 8:95–101.
- Impey M, Heun R. (2012) Completed suicide, ideation and attempt in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 125:93–102.
- Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, Sutton VK, Gonzales J, Malcolm SK, Schuh KJ, Allen AJ. (2004) Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 114:e1–8.
- Keresztény Á, Dallos Gy, Miklósi M, Róka A, Gáboros J, Balázs J. (2012) A gyermek- és serdülőkori figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar komorbiditásainak összehasonlítása. [Comparing the comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood and adolescence] *Psychiatr Hung*, 27:165–173.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, Faraone SV, Greenhill, LL, Howes MJ, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE, Zaslavsky AM. (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the

United States: Results from the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry*, 163:716–723.

Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. (1999) Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*, 37 (6): 457–470

Kindler J, Schultze-Lutter F, Michel C, Martz-Irgartinger A, Linder C, Schmidt SJ, Stegmayer K, Schimmelmann BG, Walther S. (2016) Abnormal involuntary movements are linked to psychosis-risk in children and adolescents: Results of a population-based study. *Schizophr Res*, 174:58-64.

Krain AL, Castellanos FX. (2006). Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*, 26:433–44.

La Hoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, Kennedy JL. (1996) Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 1:121-4.

Lam LT. (2005) Attention deficit disorder and hospitalization owing to intra- and interpersonal violence among children and young adolescents. *J Adolesc Health*, 36:19–24.

Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. (1997) The M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) A Short Diagnostic Structured Interview: Reliability and Validity According to the CIDI. *Eur Psychiat*, 12:224–231.

Magulac M, Landsverk J, Golshan S, Jeste DV. (1999) Abnormal involuntary movements in neuroleptic-naive children and adolescents. *Can J Psychiatry*, 44:368-373.

Marti G, Fattinger K, Zimmermann H, Exadaktylos A. (2013) Orofacial dyskinesia induced by nasal Ritalin (R) (methylphenidate) sniffing: A rare case report from Switzerland. *Hum Exp Toxicol*, 32:332–334.

- Masellis M, Basile VS, Muglia P, Ozdemir V, Macciardi FM, Kennedy JL. (2002) Psychiatric pharmacogenetics: personalizing psychostimulant therapy in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 130:85–90.
- Mattson RH, Calverley JR. (1968) Dextroamphetamine-sulfate-induced dyskinesias. *JAMA*, 204:400–402.
- Mendhekar DN, Andrade C. (2008) Bruxism arising during monotherapy with methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 18:537–538.
- Ritalin 10 mg tabletta alkalmazási előírat (2015)  
[http://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=16736](http://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=16736). Letöltve: 2015. december 01.
- Ritalin LA 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg kapszula alkalmazási előírat (2015)  
[http://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=20807](http://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=20807). Letöltve: 2015. július 7.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T, Atomoxetine ADHD Study Group. (2001) Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108:E83.
- Morgan JC, Winter WC, Wooten GF. (2004) Amphetamine-induced chorea in attention deficit-hyperactivity disorder. *Mov Disord*, 19:840–842.
- MTA Cooperative Group. (1999) A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56:1073–1086.
- MTA Cooperative Group. (2004a) National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 113:754–61.

- MTA Cooperative Group. (2004b) National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 113:762–9.
- NICE Project Team. (2005) Final Appraisal Determination Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. National Institute for Clinical Excellence.
- 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*, 57:1424–35.
- National Institutes of Health. (2000) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:182–193.
- Pelham WE Jr, Wheeler T, Chronis A. (1998) Empirically supported psychosocial treatments for attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Psychol*, 27:190–205.
- Pinto R, Monzani B, Leckman JF, Rück C, Serlachius E, Lichtenstein P, Mataix-Cols D. (2016) Understanding the covariation of tics, attention-deficit/hyperactivity, and obsessive-compulsive symptoms: A population-based adult twin study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 171:938–47.
- Polanczyk G, Silva de Lima M, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. (2007) The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry*, 164:942–948.
- Potter O, John N, Coffey DB. (2012) Onset of Abnormal Movements and Cardiovascular Symptoms after Acute Change in Complex Polypharmacy in

a Child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Mood Symptoms. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 22:388–392.

Pszichiátriai Szakmai Kollégium. (2009) Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve. A hiperkinetikus zavar (figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar) kórismézéséről, kezeléséről és gondozásáról. <http://www.kk.pte.hu/docs/protokollok/PSZICH-ADHD.pdf> Letöltve: 2015.november 1.

Rey JM, Hunt GE, Johnson GF. (1981) Assessment of tardive dyskinesia in psychiatric outpatients using a standardized rating scale. *Aust N Z J Psychiatry*, 15:33–37.

Rihmer Z. (2001) Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates? A brief review. *Eur Psychiat*, 16:406–40.

Russell VA, Sagvolden T, Johansen EB. (2005) Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, 1:9.

Safer DJ. (2016) Recent Trends in Stimulant Usage. *J Atten Disord*, 20:471-7.

SAS Institute Inc. (2009). SAS/STAT(R) 9.2 User's Guide. The GLIMMIX Procedure, Volume 1, Cary, NC: SAS Institute Inc.

Sallee FR, Stiller RL, Perel JM, Everett G. (1989) Pemoline-induced abnormal involuntary movements. *J Clin Psychopharmacol*, 9:125–129.

Santosh PJ, Taylor E. (2000) Stimulant drugs. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 9: I/27–I/43.

Senecky Y, Lobel D, Diamond GW, Weitz R, Inbar D. (2002) Isolated orofacial dyskinesia: A methylphenidate-induced movement disorder. *Pediatr Neurol*, 27:224–226.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett-Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Bonara LI, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. (1997)

Reliability and Validity of the M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): According to the SCID-P. *Eur Psychiat*, 12:232–241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. (1998) The M.I.N.I. International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry*, 59(suppl 20):22–33.

Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, Milo KM, Stock SL, Wilkinson B. (2010) Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry*, 71:313–326.

Silva PR, Magee HJ, Friedhoff AJ. (1993) Persistent Tardive Dyskinesia and Other Neuroleptic-Related Dyskinesias in Tourette's Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 3:137-144.

Singh BK, Singh A, Chusid E. (1983) Chorea in long-term use of pemoline. *Ann Neurol*, 13:218.

Sleator EK. (1975) Methylphenidate reaction. *Pediatrics*, 55:895.

Solanto MV. (1998) Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res*, 94:27–52.

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

Sprich-Buckminster S, Biederman J, Milberger S, Faraone S, Krifcher Lehman B. (1993) Are perinatal complications relevant to the manifestation of ADD? Issues of comorbidity and familiarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 32:1032–1037.

- Sprich S, Biederman J, Crawford MH, Mundy E, Faraone SV. (2000) Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39:1432–37
- Strattera 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg alkalmazási előirat (2015) [http://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show\\_details&item=23824](http://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/index.php?action=show_details&item=23824). Letöltve: 2015. december 01.
- Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Schuck S, Murias M, Moriarity J, Barr C, Smith M, Posner M. (2000) Dopamine genes and ADHD. *Neurosci Biobehav Rev*, 24:21–5.
- Taylor E, Chadwick O, Hepinstall E, Danckaerts M. (1996) Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35:1213–1226.
- Teicher MH, Anderson CM, Polcari A, Glod CA, Maas LC, Renshaw PF. (2000) Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med*, 6:470–473.
- Thiel A, Dressler D. (1994) Dyskinesias possibly induced by norpseudoephedrine. *J Neurol*, 241:167–169.
- Tripp G, Wickens JR. (2009) Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*. 57:579–89.
- Yilmaz AE, Donmez A, Orun E, Tas T, Isik B, Sonmez FM. (2013) Methylphenidate-Induced Acute Orofacial and Extremity Dyskinesia. *J Child Neurol*, 28:778–780.
- Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. (1998) Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95:14494–9.



- Velő S, Keresztény Á, Szentiványi D, Balázs J. (2013) Figyelemhiányos hiperaktivitás zavar diagnózisú gyermekek és felnőttek életminősége: az elmúlt öt év eredményeinek szisztematikus áttekintő tanulmánya. [Quality of life of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: systematic review of the past 5 years]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 15:73–82.
- Velő S, Keresztény Á, Miklósi M, Dallos G, Szentiványi D, Gádoros J, Balázs J. (2014) „Frissen” diagnosztizált, kezelést még nem kapó figyelemhiányos-hiperaktivitás zavarú gyermekek és serdülők életminősége. [Quality of life of newly diagnosed, treatment naive children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder]. *Psychiatr Hung*, 29:410–7.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding Y, Hitzemann R, Pappas N. (1998) Dopamine Transporter Occupancies in the Human Brain Induced by Therapeutic Doses of Oral Methylphenidate. *Am J Psychiatry*, 155:1325–1331.
- Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, Ding Y, Gatley SJ, Gifford A, Franceschi D. (2001) Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*, 21:RC121.
- Weiner WJ, Nausieda PA, Klawans HL. (1978) Methylphenidate-induced chorea: Case report and pharmacologic implications. *Neurology*, 28:1041–1044.
- Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. (1985) Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 24:211–220.
- Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *JAMA*, 292:619–623.
- Willemsen MA, van der Wal KG. (2008) Medication-induced mandibular luxation in a seven-year-old patient. *Tijdschr Psychiatr*, 50:61–64.

World Health Organization. (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Geneva: World Health Organization.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

**Keresztény Á**, Ferenczi-Dallos Gy, Velő Sz, Gádoros J, Balázs J. (2016) Dyskinesia in treatment-naive and stimulant-treated children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. Nyomdában. DOI: 10.1177/1087054716679262

IF: 3,384

Balázs J, Dallos G, **Keresztény Á**, Czobor P, Gádoros J. (2011) Methylphenidate Treatment and Dyskinesia in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 21(2):133-138.

IF: 2,884

**Keresztény Á**, Dallos Gy, Miklósi M, Róka A, Gádoros J, Balázs J. (2012) A gyermek- és serdülőkori figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar komorbiditásainak összehasonlítása. *Psychiatr Hung*, 27(3):165-173.

### I. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Balázs J, Miklósi M, **Keresztény Á**, Dallos Gy, Gádoros J. (2014) Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Suicidality in a Treatment Naïve Sample of Children and Adolescents. *J Affect Disord*, 152-154:282-7.

IF: 3,705

Balázs J, **Keresztény A**. (2014) Subthreshold attention deficit hyperactivity in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23(6):393-408.

IF: 3,554

Dallos G, Miklósi M, **Keresztény A**, Velő S, Szentiványi D, Gádoros J, Balázs J. (2014) Self- and Parent-Rated Quality of Life of a Treatment Naïve Sample of Children With ADHD: The Impact of Age, Gender, Type of ADHD, and Comorbid Psychiatric Conditions According to Both a Categorical and a Dimensional Approach. *J Atten Disord*. DOI: 10.1177/1087054716679262. (nyomdában)  
IF: 3,384

Dallos Gy, **Keresztény Á**, Miklósi M, Gádoros J, Balázs J. (2014) Why are Children and Adolescents Referred for Psychiatric Assessment without Fulfilling Diagnostic Criteria for any Psychiatric Disorder. *Child Adol Ment H*, 19(3):199–207.  
IF: 0,954

Sarchiapone M, Mandelli L, Carli V, Iosue M, Wasserman C, Hadlaczky G, Hoven CW, Apter A, Balazs J, Bobes J, Brunner R, Corcoran P, Cosman D, Haring C, Kaess M, Keeley H, **Keresztény A**, Kahn JP, Postuvan V, Mars U, Saiz PA, Varnik P, Sisask M, Wasserman D. (2014) Hours of sleep in adolescents and its association with anxiety, emotional concerns, and suicidal ideation. *Sleep Med*, 15(2):248-54.  
IF: 3,100

Velő S, **Keresztény Á**, Miklósi M, Dallos G, Szentiványi D, Gádoros J, Balázs J. (2014) „Frissen” diagnosztizált, kezelést még nem kapó figyelemhiányos-hiperaktivitás zavarú gyermekek és serdülők életminősége. *Psychiatr Hung*, 29(4):410-7.

Balázs J, Miklósi M, **Keresztény A**, Hoven CW, Carli V, Wasserman C, Apter A, Bobes J, Brunner R, Cosman D, Cotter P, Haring C, Iosue M, Kaess M, Kahn JP, Keeley H, Marusic D, Postuvan V, Resch F, Saiz PA, Sisask M, Snir A, Tubiana A, Varnik A, Sarchiapone M, Wasserman D. (2013) Adolescent subthreshold-depression and anxiety: psychopathology, functional impairment and increased suicide risk. *J Child Psychol Psychiatry*, 54(6):670-7.

IF: 5,669

Balázs J, **Keresztény A**, Pelbát G, Sinka L, Szilvás F, Torzsa T. (2013) Online media report on a Hungarian double suicide case: comparison of consecutively published articles. *Psychiatr Danub*, 25(3):248-54.

IF: 0,653

Carli V, Wasserman C, Wasserman D, Sarchiapone M, Apter A, Balázs J, Bobes J, Brunner R, Corcoran P, Cosman D, Guillemin F, Haring C, Kaess M, Kahn JP, Keeley H, **Keresztény A**, Iosue M, Mars U, Musa G, Nemes B, Postuvan V, Reiter-Theil S, Saiz P, Varnik P, Varnik A, Hoven CW. (2013) The saving and empowering young lives in Europe (SEYLE) randomized controlled trial (RCT): methodological issues and participant characteristics. *BMC Public Health*, 13:479.

IF: 2,321

Velő S, **Keresztény Á**, Szentiványi D, Balázs J. (2013) Figyelemhiányos-hiperaktivitás zavar diagnózisú gyermekek és felnőttek életminősége: az elmúlt öt év vizsgálatainak szisztematikus áttekintő tanulmánya. *Neuropsychopharmacol Hung*, 15(2):73-82.

## **KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Köszönetem szeretném kifejezni mindenekelőtt témavezetőmnek, dr. Balázs Juditnak, aki folyamatos támogatásával, türelmével, szakmai irányításával és példamutatásával segítette munkámat.

Köszönöm dr. Gádoros Júliának, hogy lehetőséget és teret adott a kutatásra a Vadaskert Gyermekpszichiátriai Kórházban.

A Vadaskert Kórház munkatársai közül elsősorban dr. Dallos Gyöngyvérnek szeretném kifejezni köszönetemet, aki folyamatos, rugalmas és precíz munkájával segítette vizsgálataink során az adatfelvételt. Köszönöm továbbá Kovács Margit és dr. Mészáros Gergely értékes munkáját az adatgyűjtés során, valamint minden kolléga segítségét, amellyel hozzájárultak a vizsgálat gördülékeny menetéhez.

Köszönöm Velő Szabina kitartó és hatékony munkáját és az adatgyűjtés szervezésében nyújtott segítségét.

Köszönetemet szeretném kifejezni továbbá Dr. Czobor Pálnak a dolgozatban bemutatott első, valamint Takács Johannának második vizsgálat adatainak statisztikai elemzésében nyújtott segítségéért.

Köszönöm családom, különösen férjem folyamatos támogatását és kisfiam türelmét.