

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

Doktori értekezés

Kakuzi Brigitta

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:

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

Hivatalos bírálók:

Dr. habil. Purebl György, PhD, Igazgató

Dr. Gerevich Zoltán, PhD, Group Leader

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Túry Ferenc, PhD, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Géczy Anna, PhD, egyetemi docens

Dr. Kovács Tibor, PhD, egyetemi docens

Budapest, 2020

BEVEZETÉS

A Figyelemhiányos Hiperaktív zavar (ADHD) gyermekkorban kialakuló pszichiátriai zavar, amely számos nemzetközi felmérés alapján jelentős arányban folytatódik felnőttkorban, becsült prevalenciája 1,5-5% között van. A betegséget három alaptünet jellemzi: figyelemzavar, hiperaktivitás és impulzivitás, melyeket az irodalomban magtüneteknek neveznek. Egyes elméletek szerint a betegségre jellemző magtünetek, különösképpen az impulzivitás és a hiperaktivitás tünetek mögött neurokognitív károsodás, valamint a végrehajtó folyamatok - elsősorban a kognitív kontroll - deficitje áll. Kutatásunkban azoknak a kognitív kontroll, viselkedésmonitorozási valamint a gátlási folyamatoknak a neurobiológiai alapjait vizsgáltuk felnőtt ADHD-s betegekben, melyek fontos szerepet játszhatnak a betegséget jellemző klinikai tünetek, pszichopatológiai megnyilvánulások, valamint neurokognitív károsodás kialakulásában. A neurobiológiai változások és az azokat kísérő neuropszichológiai és pszichopatológiai deficitek egy ok-okozati láncon keresztül potenciálisan egy olyan eseménykaskádhoz vezethetnek, amely a mindennapi életben való funkcióképességet nagymértékben csökkenti, és a betegek jelentős hányadánál egész életre szóló funkciókárosodáshoz

vezetnek. Disszertációmban a kognitív kontroll deficit neurobiológiai alapjait vizsgáltam a Braver által javasolt kettős kontroll mechanizmust alapul véve (Braver 2012, DMC modell). Nevezetesen, a motoros (viselkedési) válasz előkészítését (proaktív kontroll), valamint a válaszgátlást (reaktív kontroll) kísérő neurofiziológiai folyamatokat tanulmányoztam. A proaktív kontroll a válaszok végrehajtását megelőző felkészülésként jellemezhető, míg ezzel szemben a reaktív kontroll a válaszadással összefüggő folyamatok sorozata. A fenti folyamatok neurobiológiai alapjainak pontos feltérképezése alapvető fontossággal bír az ADHD biomarkereinek azonosítása szempontjából. Annak ellenére, hogy az ADHD-ban szenvedő betegeknél már jóideje leírták a prefrontális kéregben és a prefrontális kéreg kapcsolatrendszerében megfigyelhető eltéréseket, a betegség neurobiológiai hátterének megismerése, és a felnőttkorra is fennmaradó betegségforma kialakulásához vezető folyamat pontos körvonalazása továbbra is várat magára. Tudomásunk szerint a betegségben a proaktív kontroll folyamatok neurobiológiai hátterét nem vizsgálták. Az 1. vizsgálatban ennek a hiánynak a pótlására törekedtem.

Ez eddigi kutatások ADHD-ban leginkább a reaktív kontroll folyamatokat (pl. hibázással összefüggő viselkedési és

neurobiológiai változásokat) tanulmányozták. A reaktív kontroll folyamatok életkori változásainak neurobiológiai alapjait nem vizsgálták. A 2. vizsgálatban egy viselkedési válaszgátlásos elektrofiziológiai paradigmát alkalmazva ennek a hiánynak a pótlására törekedtem. A kognitív funkciók zavarai közül azért is kiemelendő a viselkedés válaszgátlás (BRI), mivel irodalmi adatok alapján ennek a funkciónak a károsodása fontos szerepet játszhat az ADHD tüneteiben. A BRI fontos a végrehajtó funkciók és az adaptív szociális működések szempontjából, károsodása viselkedési diszkontrollt, disztraktibilitást, és a fenntartott figyelem károsodását idézi elő. A BRI fejlődése kora gyermekkorban kezdődik, és érése legalább a 20-as évekig eltart. Az ADHD-ra jellemző viselkedés gátlási probléma az emocionális ingerek feldolgozása során is megjelenik.

A P3 kiváltott válasz komponens egy olyan elektrofiziológiai mutató, mely lehetővé teszi a BRI érésének valamint az életkori változásokkal összefüggő idegi folyamatoknak a vizsgálatát. Az életkori változások vizsgálata ADHD-ban azért is fontos, mert egyes elképzelések szerint felnőttkorra, vagy felnőttkorban, a betegek nagy része „kinövi” a betegséget, a tünetek nagyban enyhülnek. A betegség neurobiológiai alapjait vizsgáló korábbi (longitudinális) MR tanulmányok szerint ADHD-ban számos agykérgi területen, különösképpen a

frontális kéregben késleltetett érési fejlődés figyelhető meg. Az eddigi MR vizsgálatok viszonylag szűk életkori tartományt öleltek át.

CÉLKITŰZÉSEK

1. vizsgálat

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

- Annak tisztázása, hogy vajon az ADHD-s betegeknél megjelenő RPNS változások összefüggést mutatnak-e potenciálisan fontos kovariánsokkal, beleértve: az ADHD pszichopatológiai magtüneteit; a figyelem allokációjával és a végrehajtó működésekkel kapcsolatos neuropszichológiai mutatókat, valamint a reakcióidő pillanatról pillanatra történő intraindividuális fluktuációját.

2. vizsgálat

- P3 életkorral összefüggő változásának vizsgálata felnőttkori ADHD-s betegekben annak fényében, hogy a P3 érzékeny mutatója a viselkedési válaszgátlásnak valamint a kognitív folyamatok érésének és az öregedésnek.

- P3 eltérések vizsgálata az érzelmi valencia függvényében annak tükrében, hogy az emocionális hatások kontrollálásának deficitjét, az emocionális diszregulációt gyakran az ADHD „negyedik magtünet”-eként szokták említeni.

MÓDSZEREK

1. vizsgálat

Az első vizsgálatban összesen 62 személy vett részt: 33 ADHD-s és 29 egészséges kontroll. A kontroll személyeket egyénileg illesztettük a betegcsoport tagjaihoz nem, kor (+/- 5 év) és iskolai végzettség alapján. A vizsgálatba bevont betegek a DSM-IV-TR kritérium rendszer szerinti ADHD kombinált altípusába tartoztak. A kontroll csoportot a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának egészségügyi és adminisztrációs munkakörben dolgozó munkatársai alkották. A pszichiátriai komorbiditás kontroll csoportból való kizárására az SCL-90R kérdőívet használtuk. Az ADHD tünetek felmérésére pedig a Conners Felnőtt ADHD Becslő Skála (CAARS) tesztet alkalmaztuk. A CAARS - Önkitöltős változat 66 tételből áll, ami a felnőttkori ADHD tüneteinek jelenlétét és súlyosságát méri tünetcsoportok szerint. A végrehajtó funkciók és a konfliktuskezelés jellemzésére a Stroop szín-szó

inkongruencia feladatot (CWI) alkalmaztuk. Az EEG-t 128-csatornás aktív elektródarendszer (BioSemi EEG készülék) segítségével regisztráltuk, 1024 Hz-es digitalizálás mellett. Vizsgálati paradigmaként a Conners Folyamatos Teljesítmény Tesztet használtuk(CPT), amelyben a résztvevőknek minden egyes felvillanó betűre gombnyomással válaszolniuk kellett, kivéve akkor nem, ha a betű ismétlődött (Go/NoGo feladathelyzet). A csoportkülönbségek (ADHD vs. Kontroll) elsődleges statisztikai elemzése a random regressziós hierarchikus lineáris modell analízisen alapult (HLM).

2. vizsgálat

Kutatásunkba 45 ADHD-s beteget (átlagéletkor=30.4 év) és 41 egészséges kontroll személyt vontunk be (átlagéletkor=31.3év). A kontroll személyeket a betegcsoport tagjaihoz egyénileg illesztettük. Az ADHD-s betegek a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika Felnőttkori ADHD Ambulanciáján gondozott betegek közül kerültek ki. Az ADHD tünetek felmérésére a CAARS tesztet alkalmaztuk. A vizsgálatba bevont betegek a DSM-IV-TR kritérium rendszere alapján az ADHD kombinált altípusába tartoztak. A vizsgálatban ingerként az érzelmi állapotokat (negatív, pozitív, semleges) és szociális helyzeteket bemutató International Affective Picture System képeit használtuk. Az

EEG felvételek a második vizsgálatban is egy nagy denzitású 128-csatornás aktív elektródákon alapuló erősítő rendszer alkalmazásával történtek. A mintavételezés frekvenciája 1024 Hz volt, a felvétel során használt sávszűrő tartománya pedig 0,5-70Hz-ig terjedt. Az EEG szakaszok előszűréséhez az Electro-Magnetic Source Signal Imaging Suit szoftvert (5.1 verzió) használtuk. Ezt követően a Statistical Analysis System (SAS) 9.4. verzióját használva elemeztük az EEG adatokat.

EREDMÉNYEK

1. vizsgálat

A csoportok között nem volt szignifikáns különbség életkor ($F=0,14$; $p=0,71$), nem ($\text{Chi}^2=0,09$; $p=0,76$) és iskolai végzettség ($F=0,33$; $p=0,57$) tekintetében. Az ADHD csoport szignifikánsan ($p<0,05$) magasabb pontszámot ért el az SCL-90R skálán. A CAARS-on mért tüneti súlyosság pontszáma mind a négy alsókála - Figyelemzavar, Hiperaktivitás, Impulzivitás és Problémák az önképpel – esetében az ADHD-s csoportban szignifikánsan magasabb volt a kontrollok pontszámánál. Továbbá, a Stroop CWI feladatban az ADHD-s személyek szignifikánsan rosszabb teljesítményt mutattak, mint az egészséges kontrollok (ADHD-s személyeknél magasabb volt a hibaarány (átlag=4.3%, $SD=5.9\%$), mint a

kontrolloknál (átlag=1.8%, SD=2.5%); a különbség statisztikailag szignifikáns volt ($F=10.1$, $df=1,61$, $p=0.0024$). A reakcióidő tekintetében szignifikáns csoportkülönbségeket találtunk: a kontroll csoportban a medián reakcióidő, 459.5ms (interkvartilis határok: 25%=432.8 és 75%=484.9ms), míg az ADHD csoportban a medián 433.1ms (interkvartilis határok: 25%=388.6 és 75%=477.4ms) volt. A kvantilis regresszió elemzés statisztikailag szignifikáns csoportkülönbséget mutatott a medián reakcióidő (Wald Chi-négyzet teszt statisztika=4.46, $df=1$, $p=0.035$) és az alsó kvartilis tekintetében (Wald Chi-négyzet teszt statisztika=7.27, $df=1$, $p=0.007$). A gyorsabb reakcióidőn túlmenően az ADHD csoportban magasabb egyéni belüli reakcióidő variabilitást (medián intraindividuális SD=150.8ms) figyeltünk meg, mint a kontrollokban (medián intraindividuális SD=129.4ms); a különbség statisztikailag szignifikáns volt (Wald Chi-négyzet teszt statisztika=4.44, $df=1$, $p=0.034$). Az előbbihez hasonló eredményeket kaptunk akkor is, amikor az egyéni belüli reakcióidő variabilitást a variációs együtthatóval jellemeztük (Coefficient of Variation, CV): ez szintén szignifikánsan magasabb volt (Wald Chi-négyzet teszt statisztika= 4.77, $df=1$, $p=0.029$) az ADHD csoportban (medián CV=27%) a kontroll csoporthoz viszonyítva (medián CV=22%).

A motoros válasz kezdete előtt körülbelül 200ms-tól kezdve egy fokozatosan kialakuló negatív irányú feszültség eltolódás volt megfigyelhető a frontális területeken, amely a maximumát közvetlenül a motoros válasz kialakulása után érte el. Ez a választ megelőző agyi aktivitás hasonló hullámformát mutatott mindkét csoportban; az amplitúdója viszont jelentősen nagyobb volt az ADHD-s betegcsoportban. Az RPNS amplitudó és a CWI feladattal mért hibaszám valamint a hiperaktivitás súlyossága közötti összefüggés az összes frontális területen detektálható volt, míg az impulzivitással való asszociáció a többszörös tesztelésre történő korrekció után csak a bal frontális területeken maradt szignifikáns. Az összefüggés irányának a vizsgálata azt mutatta, hogy minél rosszabb a CWI teszten mutatott teljesítmény annál nagyobb az RPNS amplitúdója az ADHD-ban szenvedő betegek között. Továbbá, minél nagyobb az egyes személyek intraindividuális variabilitása annál nagyobb az RPNS amplitudó nagysága. Végezetül, azoknál az ADHD-s betegeknél, akiknél a hiperaktivitás súlyossága magasabb volt nagyobb RPNS amplitudó volt megfigyelhető, mint azoknál, akiknél a hiperaktivitás súlyossága alacsonyabb.

2. vizsgálat

A második vizsgálatba 45 ADHD-s beteg és 41 egészséges kontroll került bevonásra. Átlagéletkor tekintetében az ADHD-s (30.4 év) és a kontroll csoport (31.3 év) csaknem teljesen megegyezett. A férfiak aránya valamivel magasabb volt a kontrolloknál (75,6%), mint az ADHD-s betegeknél (71.1%); a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns ($p>0.05$).

A vizsgált csoportok iskolai végzettség szerint sem mutattak szignifikáns különbséget: az ADHD-s csoportban 40%, a kontroll csoportban pedig 46.3% volt a felsőfokú iskolai végzettség aránya. A komissziós hibák tekintetében a statisztikai elemzések szignifikáns csoport valamint lineáris életkori főhatást mutattak (az életkorra vonatkozó kvadratikus főhatás nem volt szignifikáns). A post-hoc elemzések egyrészt azt jelezték, hogy a komissziós hibák aránya szignifikánsan magasabb volt az ADHD-s betegeknél, mint a kontrolloknál; másrészt, hogy a hiba aránya az életkorral lineárisan csökkent mindkét csoportban. A statisztikai modellben az érzelmi valencia főhatása, valamint interakciója a csoporttal és az életkorral nem volt szignifikáns. A reakcióidő elemzése lineáris főhatást mutatott az életkorral, mint folytonos változóval ($F_{1,85}=13,7$, $p=0,0004$), de interakciós és kvadratikus hatást nem. A post-hoc elemzések azt jelezték,

hogy a reakcióidő mindkét vizsgálati csoportban növekedett az életkorral. A kommissziós hibák tekintetében a középkorú ADHD csoportban (>30 év) a fiatalabb ADHD csoporthoz (≤ 30 év) képest szignifikáns csökkenést láthatunk mindhárom érzelmi valencia esetén. A kontroll csoportban a kommissziós hiba csökkenése csak a semleges valenciájú képekre volt statisztikailag szignifikáns. Az életkor függvényében a reakcióidő mindkét csoportban, mindhárom emocionális valencia tekintetében numerikusan növekedett; a növekedés azonban statisztikailag szignifikánsnak csak a kontrollok esetében bizonyult.

A P3 amplitudó fejlődési útja jelentősen eltérő volt a betegek és a kontrollok között: az ADHD-s személyek szignifikáns amplitudó-csökkenést mutattak fiatalabb korban (≤ 30 év) a kontrollokhöz képest. Az amplitudó redukció mértéke csökkent a közepes életkori tartományban, de az életkor előrehaladtával ismét növekedni kezdett. Annak ellenére, hogy a kontrollok enyhe P3 növekedést mutattak az életkorral, a fent említett csoport különbségeket elsősorban az ADHD-csoport lényegesen kifejezettebb életkori változásai okozták. Elemzésünk csoport főhatást ($F_{1,85}=6.15$, $p=0.015$), valamint a csoport és az érzelmi valencia között interakciós hatást is mutatott ($F_{1,85}=4.04$, $p=0.019$). Ezen hatások post-hoc

elemzése azt jelezte, hogy bár a P3 amplitudó mindhárom érzelem vonatkozásában szignifikánsan csökkent az ADHD-s csoportban a kontrollhoz képest, a csökkenés leginkább kifejezetten a negatív képek esetén jelentkezett (NEG $p=0.0043$; NEU $p=0.038$; POZ $p=0.023$).

KÖVETKEZTETÉSEK

A két vizsgálatban, a Braver által leírt kettős kontroll mechanizmust alapul véve, a kognitív kontroll folyamatát tanulmányoztuk a motoros válasz előkészítése („response preparation”; 1. vizsgálat), valamint a válaszátvitel („response execution”) kísérő neurofiziológiai változások elemzése révén (2.vizsgálat).

1. vizsgálat. Tudomásunk szerint a motoros választ megelőző proaktív kontroll folyamat neurobiológiai megközelítéssel történő vizsgálatára felnőttkori ADHD-ban korábban nem került sor. Kutatásunk kiegészíti a megelőző tanulmányokat, amelyek az adaptív kontroll (retroaktív szabályozás, pl. ERN révén) folyamatok károsodását jelzik ADHD-ban. ADHD-s betegeknél a motoros választ megelőző negatív EEG feszültség eltolódás (RPNS) amplitudó növekedést mutat az egészséges kontrollokhoz képest. Az RPNS növekedése régió

specifikus, elsősorban a fronto-centrális agyterületekre korlátozódik.

A szakirodalomban javasolt dimenzionális megközelítés (amelyet a DSM-5 rendszer is használ) perspektívájából fontos kiemelni, hogy az RPNS nemcsak a diagnózis fennállásával, hanem az ADHD tünetek klinikai tünete súlyossággal is összefügg. Együttvéve, eredményeink szerint az ADHD-s betegeknek a motoros választ megelőző EEG aktivitás szignifikáns növekedést mutat a kontrollokhoz képest, amely az irodalmi adatok tükrében a prefrontális idegi hálózatok megnövekedett aktivitását jelezheti ADHD-ban. Tekintve, hogy az RPNS-ben az ADHD-s betegeknek megfigyelt változások összefüggést mutatnak a neuropszichológiai és pszichopatológiai változásokkal, ezek a változások kritikus szerepet játszhatnak az ADHD magtüneteinek kialakulásában, beleértve az elhamarkodott (nem kellően átgondolt) viselkedési válaszokat és a motoros hiperaktivitást.

2. vizsgálat: Eredményeink jelzik a fronto-centrális NoGo P3 fiatal felnőttkorban történő késleltetett „érését”, és „későbbre tolodott” fejlődési útvonalát ADHD-s betegek esetén egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A fejlődési késés felnőttkorban történő „normalizációja” azonban csak egy bizonyos életkori sávra korlátozódik, amelyen túl a különbség

az életkorral ismét nőni kezd. Mivel fronto-centrális NoGo P3 a frontális agyterületek működését tükrözi (melyek késleltetett érést mutatnak ADHD-ban), eredményeink összhangban állnak az „utolsónak be, elsőnek ki” (legkésőbb érő, legkorábban hanyatló; last in, first out) hipotézissel, amely az emberi agy fejlődésének és öregedésének „tükörszimmetrikus” mintázatára utal. Ezért eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy az ADHD - legalábbis azokban a betegekben, akiknek a tünetei felnőttkorban is megmaradnak - nemcsak késleltetett neurodevelopmentális “útvonallal” jár együtt, hanem viszonylag korai életkori romlással is, legalábbis a neurofiziológiai működések egyes területein. ADHD-s betegeknél a kontrollokhöz képest a P3 csökkenése negatív képek esetében a legnagyobb. Ez jelzi a „forró” végrehajtó funkciók eltérő működését, így összhangban áll az emocionális diszkontroll hipotézissel.

Az 1. és 2. vizsgálat főbb korlátai: A betegek egy része gyógyszereszedésben részesült. Így – bár az eredményeink azt jelezték, hogy a gyógyszert szedő és nem szedő betegek között nem volt különbség az RPNS növekedése tekintetében - a gyógyszerhatások vizsgálatára további kutatások szükségesek. Második vizsgálatunk keresztmetszeti vizsgálat volt, ami a lehetséges „életkor-kohorsz” (age-cohort) zavaró hatások

következtében nem teszi lehetővé, hogy eredményeinket az ok-okozati összefüggésben értelmezzük. Mivel azonban az általunk vizsgált életkori tartományban (18-65év) folytonos mintavételezés szerint válogattunk mintát, továbbá regressziós megközelítést alkalmaztunk, ezért az életkor-kohorsz hatások megjelenése kevésbé tűnik valószínűnek.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLODÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

Kakuszi, B.; Szuromi, B.; Bitter, I.; Czobor, P. Attention deficit hyperactivity disorder: Last in, first out - delayed brain maturation with an accelerated decline? EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 34 pp. 65-75., 11 p. (2020)

Kakuszi, B.; Tombor, L; Papp, S; Bitter, I; Czobor, P
Altered response-preparation in patients with adult ADHD: A high-density ERP study. PSYCHIATRY RESEARCH-NEUROIMAGING 249: 30 pp. 57-66., 10 p. (2016)

AZ ÉRTEKEZÉSTŐL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNY

Papp, S.; Tombor, L.; **Kakuszi, B.**; Balogh, L.; Réthelyi, J.M. ; Bitter, I. ; Czobor, P. Impaired early information processing in adult ADHD: A high-density ERP study BIOMED CENTRAL PSYCHIATRY 20 : 1 Paper: 292 (2020)

Baradits, M; **Kakuszi, B**; Balint, S; Fullajtar, M; Mod, L; Bitter, I ; Czobor, P Alterations in resting-state gamma activity in patients with schizophrenia: a high-density EEG study.: a high-density EEG study. EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE 269: 4 pp. 429-437., 9 p. (2019)

Bitter, István; Mohr, Pavel; Balogh, Lívía; Látalová, Klára; **Kakuszi, Brigitta**; Stopková, Pavla ; Zmeškalová-Jelenová, Daniela ; Pulay, Attila ; Czobor, Pál ADHD: a hidden comorbidity in adult psychiatric patients ADHD - ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDERS 11: 1 pp. 83-89, 7 p. (2019)

Tombor, L; **Kakuszi, B**; Papp, S; Rethelyi, J; Bitter, I; Czobor, P Decreased resting gamma activity in adult attention deficit/hyperactivity disorder. WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY 20: 9 pp. 691-702., 12 p. (2019)

Budaházi, Árpád; Fantoly, Zsanett; **Kakuszi, Brigitta**; Bitter, István; Czobor, Pál The Options and Limitations of the Brain Fingerprinting Lie Detection Method in the Criminal Proceeding MAGYAR RENDESZET 18: 5 pp. 43-56. , 14 p. (2018)

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

Czobor, Pál; **Kakuszi, Brigitta**; Fantoly, Zsanett; Bitter, István; Budaházi, Árpád: A büntetőeljárársban alkalmazható agyi ujjnyomat (brain fingerprinting) vallomásellenőrzési módszer, és annak neurobiológiai alapja, a P300 agyhullám. MAGYAR RENDESZET 19: 2 pp. 53-67., 15 p. (2018)

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

Kakuszi, B; Bitter, I; Czobor, P Suicidal ideation in adult ADHD: Gender difference with a specific psychopathological profile. COMPREHENSIVE PSYCHIATRY 85 pp. 23-29., 7 p. (2018)

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

Balogh, L; **Kakuszi, B**; Papp, S; Tombor, L; Bitter, I ; Czobor, P Neural Correlates of Error Monitoring in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder After Failed Inhibition in an Emotional Go/No-Go Task. JOURNAL OF NEUROPSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES 29: 4 pp. 326-333, 8 p. (2017)

Czobor, P; **Kakuszi, B**; Nemeth, K ; Balogh, L ; Papp, S ; Tombor, L ; Bitter, I Electrophysiological indices of aberrant error-processing in adults with ADHD: a new region of interest BRAIN IMAGING AND BEHAVIOR 11 : 6 pp. 1616-1628. , 13 p. (2017)

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

Kakuszi, B; Bacskai, E; Gerevich, J; Czobor, P A dohányzás
és az anyagi helyzet összefüggése serdülőkori és felnőttkori
terhesség esetén ORVOSI HETILAP 154: 10 pp. 376-381., 6
p. (2013)

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

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