

**A NYUGALMI EEG GAMMA AKTIVITÁS ELTÉRÉSEI
FELNŐTTKORI
FIGYELEMHIÁNYOS/HIPERAKTIVITÁSI
ZAVARBAN (ADHD)**

Tézisfüzet

Tombor László

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Czobor Pál, Ph.D, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Arányi Zsuzsanna, az MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Hernádi István, Ph.D, habil. egyetemi docens

Komplex vizsga bizottság elnöke: Kovács Tibor, Ph.D, habil. egyetemi docens

Komplex vizsga bizottság tagjai: Vizin Gabriella, Ph.D, egyetemi adjunktus
Ujma Péter, Ph.D, egyetemi adjunktus

Budapest
2022

Bevezetés

A figyelemhiányos/hiperaktivitási zavar (ADHD) egy gyermekkorban kezdődő idegrendszeri fejlődési zavar, mely az esetek mintegy felében felnőttkorra is fennmarad. A kórkép felnőttkori prevalenciája 1,5-4%. A diagnosztika alapját továbbra is az ADHD klinikai reprezentációja jelenti, ezért intenzív diagnosztikus és terápiás biomarker kutatások folynak. Az EEG spektrális összetevőinek vizsgálata képezi a biomarker kutatások egyik irányát. A konvencionális frekvenciasávok (<30 Hz) esetén a gyermekkori ADHD-ban jól dokumentált spektrális eltérések (a théta és béta teljesítmény, théta/béta arány eltérései) felnőttkori ADHD-ban kevésbé jól replikálhatóak. A 30 Hz alatti frekvenciasávokban számított EEG teljesítményt a nem megfelelő szenzitivitás és specificitás miatt továbbra sem használhatjuk diagnosztikus biomarkerként. Részben ezért is tolódott a spektrális EEG elemzések fókusza a nem konvencionális frekvenciák, így a 30 Hz-nél magasabb gamma sáv felé is. A gamma aktivitás döntően az agykéregben keletkezik. Feladathelyzetben gamma szinkronizáció történik, illetve

egyres kérgi területék közötti gamma koherencia változik. A gamma aktivitás a magasabb rendű kognitív funkciókkal, ezen keresztül az idegi hálózatok működésével összefüggést mutat. Gyermekekori ADHD esetében a feladathelyzet nélküli, nyugalmi gamma teljesítmény betegekben alacsonyabb, mint kontrollokban. Tekintve, hogy felnőttkori ADHD esetében a kognitív folyamatok, az agykéreg strukturális eltérései, a nyugalmi idegi hálózatok működése és a kiváltott gamma válaszok egyaránt eltérnek az egészségesektől, kézenfekvőnek tűnik, hogy az irodalom alapján ezekkel összefüggő nyugalmi gamma aktivitás is eltérést mutathat.

Tekintve, hogy az EEG frekvenciasávokban számított teljesítmény az életkorral összefügg, illetve az ADHD klinikai megjelenése is az életkorral változhat (akár a teljes remisszióig), feltételezhető lenne, hogy ADHD esetében az EEG eltérő érési folyamatokon megy keresztül, mint egészségesekben. A konvencionális klinikai frekvenciasávok (<30 Hz) esetén az irodalmi adatok azonban ezt nem támasztják alá, az EEG érése az egészségesekben megfigyelhető folyamatnak megfelelően történik. Korábbi vizsgálatok híján nem ismert azonban,

hogy a gyermekkori ADHD esetén alacsonyabbnak mért gamma teljesítmény változik-e az életkorral, és ha igen, akkor ez a változás ADHD esetében különbözik-e az egészségesekben megfigyelhetőtől.

Célkitűzés

Első vizsgálatunkban a nyugalmi EEG gamma teljesítmény eltéréseit vizsgáltuk felnőttkori ADHD-ban egészséges kontrollokhoz képest. Célkitűzésünk volt továbbá a gamma teljesítmény és az ADHD klinikai tüneteinek súlyossága közötti összefüggés vizsgálata. Harmadik célkitűzésünk az volt, hogy nagy elektródasűrűségű EEG rendszer használatával a gamma teljesítmény eltéréseit topográfiai szempontból elemezzük. Hipotéziseink voltak, hogy felnőttkori ADHD-ban a gamma teljesítmény alacsonyabb lesz, mint kontrollokban, a gamma teljesítmény és a tüneti súlyosság fordított összefüggésben állnak egymással, és a csoportkülönbségeket döntően olyan skalpterületeken találjuk, melyek az ADHD patogenezisében feltételezeten szerepet játszó agykérgi területek közelében helyezkednek el.

Második vizsgálatunkban az első vizsgálat során regisztrált mérési adatokon végeztünk további, exploratív elemzést azzal a céllal, hogy a gamma teljesítmény trajektóriáit, fejlődési görbéit leírjuk felnőttkori ADHD-

ban és kontrollokban. Nullhipotézisünk az volt, hogy a két csoport trajektória görbéi egymástól nem térnek el, az alternatív hipotézis szerint azonban eltérés lesz megfigyelhető. Megelőző releváns irodalmi adatok hiányában a különbség irányáról és időbeli lefolyásáról pontosabb feltételezésünk nem lehetett.

Módszerek

A vizsgálatban 101 személy vett részt. Közülük 42 felnőttkori ADHD-ban szenvedett, 59 pedig egészséges kontrollszemély volt. A kontrollokat életkor-, nem- és iskolai végzettség szerint illesztettük a betegekhez. A felnőttkori ADHD csoporton belül 17 fő tartós metilfenidát (MPH) terápiában részesült (ADHD_{MPH+}), 25 fő pedig nem szedett pszichiátriai gyógyszert, metilfenidátot sem (ADHD_{MPH-}). Az ADHD csoport tagjai felnőttként is teljeskörűen kimerítették a kórkép DSM-IV kritériumok szerinti diagnózisát. A kontrollszemélyek pszichiátriai és neurológiai anamnézise negatív volt.

Az ADHD klinikai tüneteinek súlyosságát a Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) segítségével mértük. A mérőeszköz releváns alskálái (Inattention/Memory problems, Hyperactivity/Restlessness, Impulsivity/Emotional problems) az ADHD három magtünetének (figyelemhiány, hiperaktivitás, impulzivitás) súlyosságát számszerűsítik. Az alskálákon mérhető tüneti súlyosságon kívül a három magtüneti alskála összegeként kiszámítottuk a teljes magtüneti

összpontszámot (Core symptom total score), melyet az elemzések során is használtuk.

Négy perc hosszú spontán, nyugalmi EEG-t rögzítettünk nyitott szemmel, aktív részvételt igénylő feladathelyzet nélkül. A regisztrációt 128 csatornás, nagy elektródasűrűségű EEG készülékkel végeztük (BioSemi Active Two). A szemmozgásból származó műtermékek kiszűrése céljából EOG is készült. A regisztrátum digitalizálása 1024 Hz mintavételezési frekvencia mellett történt. A nyers EEG-re sávszűrőt (0,5-70 Hz között) és a hálózati zaj kiszűrése céljából 48-52 Hz között „notch” szűrőt illesztettünk. Automatizált szemmozgási műtermékre vonatkozó korrekció mellett az EEG-eket vizuálisan is ellenőriztük. A (mozgási) műterméket tartalmazó szakaszokat megjelöltük és kivágtuk, a műtermékes csatornákat az elemzésből kivettük és mérési adataikat interpolált feszültség adatokkal helyettesítettük. Műtermékmentes, 2500 ms hosszúságú szakaszokból teljesítménysűrűség-spektrumokat hoztunk létre Fourier transzformációval. Az elemzések során a gyermekkori ADHD-ban közölt releváns eredményekkel való összevethetőség miatt az alacsony gamma sávra

fókuszáltunk (30-48 Hz). A nagyobb spektrális felbontás érdekében az alacsony gamma sávot két szimmetrikus alsávra bontva (gamma₁: 30-39 Hz és gamma₂: 39-48 Hz) elemeztük.

A klinikai és demográfiai változók statisztikai elemzése során a folytonos változókat ANOVA, a kategória változókat χ^2 teszt segítségével hasonlítottuk össze. A tüneti súlyosságot a CAARS alskálák súlyozott átlagával jellemeztük.

A gamma₁ és a gamma₂ teljesítményre vonatkozóan külön-külön végeztük el a statisztikai elemzéseket. Az első vizsgálat statisztikai elemzése során a Kontroll vs. ADHD_{MPH}- összehasonlítást tekintettük elsődlegesnek a potenciális gyógyszerhatás kiküszöbölése céljából. A gamma teljesítmény csoportközi különbségeit csatornánkénti térbeli ismétléses kovariancia analízissel (ANCOVA) elemeztük, ahol a gamma₁ és gamma₂ teljesítmény voltak a függő-, a vizsgálati csoport (Kontroll vagy ADHD_{MPH}-) a független változók. Az életkort és a nemet kovariánsként használtuk. A különbségek skalp topográfiai elemzése során megvizsgáltuk, hogy a többszörös összehasonlításra vonatkozó korrekciót

követően is szignifikáns csoportkülönbséget tartalmazó EEG-csatornák klaszterekbe tömörülnek-e. Az elektródaklasztert legalább három, egymással szomszédos, azonos matematikai irányú különbséget mutató elektróda csoportjaként definiáltuk. Több klaszter esetén rosztro-kaudális irányban, nagybetűvel jelöltük a klasztereket. Az ADHD klinikai tüneteinek a γ_1 és γ_2 teljesítménnyel való összefüggéseit dimenzionális megközelítésben vizsgáltuk. E szerint a kórkép tüneteinek egy folytonos megoszlást mutató kontinuum mentén értelmezhetők, melyben a klinikailag igazolt ADHD egy diszfunkcionális szélsőséget reprezentál. Kevert modellen alapuló többszörös lineáris regressziót alkalmaztunk, melynek segítségével a klaszter szintű γ_1 és γ_2 teljesítményt becsültük alacsony és magas tüneti súlyosságra vonatkozóan.

A párosított t-tesztekkel történő post-hoc összehasonlítások során az alfa értékét a többszörös tesztelés miatt Hochberg módszere szerint korrigáltuk.

A második vizsgálat során a teljes ADHD-s csoportot ($ADHD_{MPH-}$ és $ADHD_{MPH+}$) bevontuk az elemzésbe. A statisztikai elemzéskor klaszter szintű kovariancia

analízist (ANCOVA) végeztünk azokon az elektróda klasztereken, amelyek az első vizsgálat során a Kontroll vs ADHD_{MPH}- összehasonlításban szignifikáns eredményt adtak. A gamma teljesítmény volt a függő-, míg a vizsgálati csoport (Kontroll vagy ADHD_{MPH}-) a független változó. Az életkort folytonos regresszorként vontuk be, lineáris és kvadratikus tagként egyaránt szerepeltettük. A vizsgálati csoport-, illetve a lineáris és kvadratikus életkor interakcióját szintén vizsgáltuk. A nem, a metilfenidáttal való kezelési státusz és a teljes magtüneti összpontszám (Core symptom total score) kovariánsként szerepeltek az elemzésben.

Eredmények

A demográfiai változók (átlagéletkor, nem, iskolai végzettség) tekintetében az ADHD és a Kontroll csoport nem különbözött. Az átlagéletkor 30.9 év, a medián 27 év volt. Bár a vizsgálati minta nem mutatott egyenletes eloszlást a kor szempontjából, de a fiatalabb (<25 év), középső korcsoportba tartozó (25-35 év) és a középkorú- vagy idősebb (>35 év) vizsgálati személyek frekvenciaeloszlása nem különbözött szignifikánsan egymástól ($\chi^2=0.2354$, $p=0.89$). ADHD-ban szenvedő betegek esetén a kórkép három magtünetének súlyosságát leíró CAARS alskálák pontszáma szignifikánsan magasabb volt mint kontrollokban, csakúgy, mint a teljes magtüneti összpontszám ($F_{(\text{hiperaktivitás})}=32.67$, $p<0.0001$, $F_{(\text{figyelemhiány})}=66.53$, $p<0.0001$, $F_{(\text{impulzivitás})}=36.72$, $p<0.0001$, $F_{(\text{magtüneti össz.})}=71.02$, $p<0.0001$).

A metilfenidáttal nem kezelt ADHD csoport (ADHD_{MPH}-) esetében a többszörös tesztelés miatti korrekciót követően összesen 23 csatornán találtunk szignifikánsan kisebb γ_1 teljesítményt ADHD esetében a kontrollcsoporthoz képest. Ezek az elektródák három

klasztert alkottak: egy három csatornából álló jobb anterofrontális (A), egy öt csatornából álló jobb centrális (B) és egy 11 csatornából álló jobb poszterior (C) klasztert. A γ_2 teljesítmény is szignifikánsan alacsonyabb volt ADHD-ban mint kontrollokban. A különbség egy három elektródából álló jobb centroparietális klaszterbe (D klaszter) tömörült.

Az anterofrontális klaszterben nem volt szignifikáns összefüggés a γ_1 teljesítmény és a tüneti súlyosság között. A jobb centrális (B) és jobb poszterior (C) klaszterben a γ_1 teljesítmény és a tüneti súlyosság fordított összefüggésben álltak: súlyosabb klinikai tünetek alacsonyabb γ_1 teljesítménnyel jártak együtt. Az összefüggés mindhárom magtünet (figyelemhiány, hiperaktivitás, impulzivitás) és a teljes magtüneti összpontszám tekintetében is szignifikáns volt. A γ_2 teljesítmény fordított összefüggést mutatott a teljes magtüneti összpontszámmal és a hiperaktivitással, azaz súlyosabb klinikai tünetek alacsonyabb γ_2 teljesítménnyel jártak.

A második vizsgálat legjelentősebb eredménye, hogy leírtuk a γ teljesítmény nem lineáris trajektória

görbét. Tudomásunk szerint korábban ilyen vizsgálat nem történt. A γ_1 sávban (30-39 Hz) az anterofrontális (A), a jobb centrális (B) és a jobb poszterior (C) klaszterben a csoport és az életkor interakciója mind lineáris (A klaszter: $F_{(\text{lineáris})}=19.0$, $p<0.0001$; B klaszter: $F_{(\text{lineáris})}=16.05$, $p<0.0001$; C klaszter: $F_{(\text{lineáris})}=46.84$, $p<0.0001$), mind kvadratikus tagként (A klaszter: $F_{(\text{kvadratikus})}=16.59$ $p<0.0001$; B klaszter: $F_{(\text{kvadratikus})}=6.95$, $p=0.0087$; C klaszter: $F_{(\text{kvadratikus})}=24.09$, $p<0.0001$) szignifikáns volt. A metilfenidáttal történő kezelés a γ_1 teljesítmény relatív növekedésével járt (41-7-26% az A, B és C klaszter esetén).

A γ_2 sáv esetében a két csoport görbéi nem különböztek egymástól szignifikánsan (D klaszter: $F_{(\text{lineáris})}=1.4$, $p=0.2319.0$, $F_{(\text{kvadratikus})}=2.29$, $p=0.13$). A gyógyszeres kezelés 8%-kal magasabb γ_1 teljesítménnyel járt együtt a kezeletlen státuszhoz képest ($F_{(\text{MPH kezelés})}=17.43$ $p<0001$):

Következtetések

Felnőttkori ADHD esetén a nyugalmi γ_1 (30-39 Hz) és γ_2 (39-48 Hz) teljesítmény alacsonyabb, mint kontrollokban. A különbség a jobb centroparietális skalpterületeken csoportosul. A γ teljesítmény szignifikáns negatív összefüggésben áll a tüneti súlyossággal, azaz súlyosabb klinikai tünetek alacsonyabb γ teljesítménnyel járnak együtt. Eredményeink a gyermekkori ADHD-ban leírtakkal egybehangozóak, de elsőként igazoltuk, hogy a nyugalmi EEG γ teljesítmény felnőttkori ADHD-ban is alacsonyabb, mint kontrollokban.

A nyugalmi γ_1 (30-39 Hz) teljesítmény és az életkor között szignifikáns, nem lineáris kapcsolatot találtunk felnőttkori ADHD esetén. Tudomásunk szerint ezt korábban még nem írták le. A γ_1 teljesítmény felnőttkori ADHD esetén csaknem a teljes vizsgált életkori tartományban (18-58 éves kor között) alacsonyabb volt, mint kontrollokban. Ez az alacsonyabb γ_1 aktivitás időbeli stabilitását jelzi és aláhúzza a kórkép neurodevelopmentális jellegét.

Saját publikációk jegyzéke

A disszertáció témájához kapcsolódó közlemények

1. Tombor L, Kakuszi B, Papp S, Réthelyi J, Bitter I, Czobor P. (2021) Atypical resting-state gamma band trajectory in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Neural Transm (Vienna)*, 128(8): 1239-1248.

2. Tombor L, Kakuszi B, Papp S, Réthelyi J, Bitter I, Czobor P. (2019) Decreased resting gamma activity in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry*, 20(9): 691-702.

A disszertáció témájához nem kapcsolódó közlemények

1. Lazáry J, Eleméry M, Döme P, Kiss S, Gonda X, Tombor L, Pogány L, Becskereki G, Tóth B, Faludi G. (2021) Peripheral endocannabinoid serum level in association with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with major depressive disorder. *Sci Rep*, 11(1): 8867.

2, Papp S, Tombor L, Kakuszi B, Balogh L, Réthelyi JM, Bitter I, Czobor P. (2020) Impaired early information

processing in adult ADHD: a high-density ERP study. *BMC Psychiatry*, 20(1): 292.

3. Fodor Zs, Marosi Cs, Tombor L, Csukly G. (2020) Salient distractors open the door of perception: alpha desynchronization marks sensory gating in a working memory task. *Sci Rep*, 10 (1): 19179.

4. Dome P, Tombor L, Lazary J, Gonda X, Rihmer Z. (2019) Natural health products, dietary minerals and over-the-counter medications as add-on therapies to antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a review. *Brain Res Bull*, 146: 51-78.

5. Döme P, Tombor L, Lazáry J, Gonda X, Rihmer Z. (2019) A nutricionális faktorok szerepe a major depresszió kiegészítő (adjuváns) kezelésében [The role of nutritional factors in the adjuvant treatment of major depressive disorder]. *Psychiatr Hung*, 34(3): 249-265. Review. Hungarian.

6. Elemery M, Kiss S, Dome P, Tombor L, Faludi G, Lazary J. (2019) Bilaterális repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) akut hatásának vizsgálata

terápia rezisztens major depresszióban szenvedők körében [Investigation of the acute effect of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in therapy resistant major depression patients]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 21(4): 179-186. Hungarian.

7. Tombor L, Salacz P, Jankelovics É, Hidasi Z. (2018) Pszichiátriai tünetekkel jelentkező neuroszifilisz négyéves utánkövetése [Four-year follow-up of a neurosyphilis case presenting psychiatric symptoms]. *Orv Hetil*. 159(6): 234-238. Hungarian.

8. Czobor P, Kakuszi B, Németh K, Balogh L, Papp S, Tombor L, Bitter I. (2017) Electrophysiological indices of aberrant error-processing in adults with ADHD: a new region of interest. *Brain Imaging Behav*, 11(6): 1616-1628.

9. Balogh L, Kakuszi B, Papp S, Tombor L, Bitter I, Czobor P. (2017) Neural Correlates of Error Monitoring in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder After Failed Inhibition in an Emotional Go/No-Go Task. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 29(4): 326-333.

10. Kakuszi B, Tombor L, Papp S, Bitter I, Czobor P. (2016) Altered response-preparation in patients with adult ADHD: A high-density ERP study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 30(249): 57-66.
11. Csukly G, Polgár P, Tombor L, Benkovits J, Réthelyi J. (2014) Theory of mind impairments in patients with deficit schizophrenia. *Compr Psychiatry*, 55(2): 349-56.
12. Végner L, Peragovics Á, Tombor L, Jelinek B, Czobor P, Bender A, Simon Z, Málnási-Csizmadia A. (2013) Experimental confirmation of new drug-target interactions predicted by Drug Profile Matching. *J Med Chem*, 56(21): 8377-88.
13. Peragovics Á, Simon Z, Tombor L, Jelinek B, Hári P, Czobor P, Málnási-Csizmadia A. (2013) Virtual affinity fingerprints for target fishing: a new application of Drug Profile Matching. *J Chem Inf Model*, 53(1): 103-13.
14. Simon Z, Peragovics A, Vigh-Smeller M, Csukly G, Tombor L, Yang Z, Zahoránszky-Kohalmi G, Végner L, Jelinek B, Hári P, Hetényi C, Bitter I, Czobor P, Málnási-Csizmadia A. (2012) Drug effect prediction by

polypharmacology-based interaction profiling. *J Chem Inf Model*, 52(1): 134-45.

15 Csukly G, Polgár P, Tombor L, Réthelyi J, Kéri S. (2011) Are patients with schizophrenia rational maximizers? Evidence from an ultimatum game study. *Psychiatry Res*, 187(1-2): 11-7.

16. Tombor L, Balogh L, Papp S, Komlósi S, Czobor P. (2010) Farmako-elektroencefalográfiás vizsgálatok szkizofrénia gyógyszeres terápiájában [Pharmacoelectroencephalography in the pharmacotherapy of schizophrenia]. *Gyógyszerészet*, 53: 330-335. Review. Hungarian.

17. Papp S, Tombor L, Komlósi S, Balogh L, Simon V, Czobor P. (2010) Gamma oszcilláció szinkronizáció szkizofréniaiban - Irodalmi összefoglaló [Gamma oscillation synchronization in schizophrenia--literature review]. *Psychiatr Hung*, 25(3): 190-201. Review. Hungarian.

18. Balogh L, Komlósi S, Papp S, Tombor L, Simon V, Czobor P. (2010) Eseményfüggő agyi potencial eltérések

felőttkori ADHD-ban. Irodalmi áttekintés [Event-related potentials associated with error detection in adult ADHD-literature review]. *Psychiatr Hung*, 25(2): 142-53. Review. Hungarian.