

ADHD ÉS AFFEKTIVITÁS MINT MODULÁLÓ TÉNYEZŐK SZEREPE A MEGERŐSÍTÉSÉRZÉKENYSÉG ÉS A SERDÜLŐKORI SZERHASZNÁLAT KAPCSOLATÁBAN

Doktori tézis
Rádosi Alexandra

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető:

Bunford Nóra, PhD, tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Farkas Kinga, PhD, egyetemi adjunktus
Matuszka Balázs, PhD, egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Purebl György, PhD, egyetemi tanár
Tagok: Bódizs Róbert, PhD, tudományos főmunkatárs
Király Orsolya, PhD, egyetemi adjunktus
Németh Dezső, DSc, egyetemi tanár

Budapest, 2025

1. Bevezetés

A serdülőkori egy olyan fejlődési periódus, mely a felnőtt- és gyermekkorhoz képest fokozott jutalomérzékenységgel, csökkent büntetésérzékenységgel, továbbá nagyobb valószínűségű kockázatvállaló magatartással jellemezhető, így a szerhasználat vizsgálatát illetően kulcsfontosságú fejlődési szakasz. A serdülőkori szerhasználatra jellemző, hogy a fiatalok a felnőttekhez képest fokozottabb érzékenységet mutatnak a szerek (pl. alkohol) megerősítő hatásai iránt, illetve, hogy sérülékenyebbek a különféle kémiai szerek káros hatásaira. A serdülőkori szerhasználatnak továbbá jelentős rövid- és hosszú távú következményei vannak, ezért fontos azoknak a releváns célpontoknak az azonosítása, melyekkel hozzájárulhatunk a meglévő, mérsékelten hatékony prevenciós és intervenciós módszerek fejlesztéséhez. A megerősítésérzékenységet – mely a motivációt, valamint a jutalmakra és büntetésekre adott érzékenységet foglalja magában – egy releváns célpontnak tekintjük. Azonban a szakirodalomban hiányosak az ismereteink a megerősítésérzékenység és a serdülőkori szerhasználat kapcsolatát meghatározó tényezőket illetően. Mivel az affektivitás (a pozitív és negatív érzelmek átélésére vonatkozó hajlamot meghatározó vonásjellegű tényező) és az ADHD (figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar) egyaránt összefüggést

mutat a szakirodalomban mind a megerősítésérzékenységgel, mind pedig a serdülőkori szerhasználat, így feltételezhetjük, hogy lehetséges moduláló tényezők azok kapcsolatában.

2. Célkitűzések

Jelen doktori disszertáció átfogó célja, hogy megvizsgálja, adott affektív és pszichopatológiai folyamatok mechanizmusként, illetve határfeltételként funkcionálnak-e a megerősítésérzékenység és a serdülőkori szerhasználat kapcsolatában.

CÉL 1: Az affektivitás mediálja-e a megerősítésérzékenység és a serdülőkori szerhasználat kapcsolatát? Pontosabban, hogy az önbevalláson alapuló negatív és pozitív affektivitás mediálja-e az önbevalláson alapuló BAS és BIS érzékenység, valamint a szintén önbevalláson alapuló serdülőkori alkohol-, marihuána- és nikotinhasználatot?

CÉL2: Az ADHD-rizikó modulálja-e a megerősítésérzékenység, valamint a serdülőkori affektív, klinikai és szerhasználati kimeneti változókat? Pontosabban a cél annak vizsgálata, hogy (1) a neurális jutalomérzékenység, illetve a jelenlegi és jövőbeli pozitív és negatív affektivitás, externalizációs és internalizációs tünetek, illetve alkoholhasználat közötti kapcsolat eltér-e az

ADHD-veszélyeztetett és nem veszélyeztetett serdülők csoportjai között, illetve, hogy (2) az ADHD-rizikó moderálja-e ezen változók kapcsolatát.

3. Módszerek

3.1. Eljárás

A populációt a Budapest Longitudinal Study of ADHD and Externalizing Disorders (BLADS) című nagyobb kutatás résztvevői alkották. A résztvevőket klinikákból és középiskolákból toboroztuk. 14-17 éves serdülőket vontunk be a vizsgálatba, akik az ADHD különböző súlyossági szintjeit mutatták. Jelen doktori kutatásba 2 mérési pontból vontunk be adatokat, így egy baseline és egy 18 hónappal későbbi adatfelvételi pont (T1) képezte a vázát a módszertannak. A következő kizárási kritériumokat alkalmaztuk: ≤ 80 IQ percentilis a WISC vagy WAIS teszten, autizmus spektrum zavar (minimum 2-es súlyossági szint), a SCID-5 Klinikai változatával felmért bipoláris, obszesszív-kompulzív, valamint pszichotikus zavar, neurológiai betegségek, továbbá látási problémák (<50 cm) (kivéve a szemüveggel vagy kontaktlencsével történő korrekciót). A 2. Tanulmányban mindezekén túl a mágnesesrezonancia-képpalkotással kapcsolatos bármely kontraindikáció is a kizárási kritériumok között szerepelt (szervezetbe beültetett fém implantátum,

például pacemaker, nem kivehető fogszabályzó; bármely olyan implantátum, melyet mágnes tart helyben; nem kivehető piercing, bőr alatti fémtöredékek; bizonyos egészségügyi állapotok, például aneurysma, epilepszia, Sturge-Weber szindróma, kamrai szeptumdefektus).

A nagyobb kutatást röviden felvázolva, a baseline mérés során a résztvevők három mérési alkalmon vettek részt. Az első mérés során kognitív képességfelmérés, klinikai interjú, genetikai mintavétel és kérdőívkitöltés zajlott, míg a másodikon elektroencefalográfiás (EEG) mérés és kérdőívkitöltés, a harmadikon pedig fMRI mérés és egyéb kérdőívek kitöltése történt. A serdülők szülei is kitöltötték kérdőíveket. Az utánkövetés (T1) során a kognitív képességfelmérés és klinikai interjú kivételével megismételtük az összes mérést. A vizsgálatok kb. 3 órán át tartottak délelőtt (9:00-12:00) vagy délután (13:30-17:00), melyeket mesterszakos vagy doktori hallgatók vezettek, akiknek klinikai pszichológus, gyermek- és ifjúsági, valamint felnőtt pszichiáter biztosított szupervíziót. Az 1. Tanulmányban az első és második mérési alkalommal, míg a 2. Tanulmányban az első, második és harmadik mérési alkalom során felvett kérdőíves és neurális adatokat elemeztük (az EEG-adatokat nem beleértve).

3.2. 1. Tanulmány (CÉL 1)

3.2.1. Résztvevők

A mintát 121 14-17 éves serdülő alkotta, átlagéletkoruk 15 év ($SD = 0.94$), 51%-ukat alkotta fiú.

3.2.2. MÉRŐESZKÖZÖK

A serdülők a következő kérdőíveket töltötték ki: Megerősítésérzékenység Elmélet - Személyiség Kérdőív (RSTPQ), Pozitív és Negatív Affektivitás Skála (PANAS) vonásverziója, Alkoholhasználat Zavarainak Szűrőtesztje (AUDIT; alkoholproblémák felmérésére), ESPAD (alkoholhasználat felmérésére), Szerhasználat Felmérés (IDU), Dohányzási Szokásokat Felmérő Kérdőív (SBQ).

3.2.3. Elemzési terv/statisztikai elemzések

Az első célkitűzésünkhöz először kétváltozós Pearson korrelációs elemzéseket végeztünk a változókon SPSS 20 segítségével, ezeket a PROCESS v4.3 programcsomag segítségével elvégzett mediációs és moderált mediációs utóelemzések követték. A moderált mediációs elemzésekben a kor, a nem, illetve a komorbid internalizációs és externalizációs tüneteket vizsgáltuk, mint a direkt (megerősítésérzékenység-szerhasználat) és indirekt (megerősítésérzékenység-affektivitás-szerhasználat) útvonal moderátorait.

3.3. 2. Tanulmány (CÉL 2)

3.3.1. Résztevők

A második tanulmány mintáját 129 serdülő alkotta, ebből 50 fő kapott ADHD-veszélyeztetett státuszt. A T1-es mérési pontban 118 főből álló mintából 45 fiatal kapott veszélyeztetett státuszt.

Az ADHD-klasszifikációt a szülői értékelés alapján végeztük. Az ADHD-veszélyeztetett státuszt a szülők által kitöltött ADHD-értékelőskála (ADHD Rating Scale-5) alapján határoztuk meg; minimum 4 DSM-5 tünet esetén kaptak a résztvevők veszélyeztetett státuszt (a tünetszámot vagy a figyelemhiányos, vagy a hiperaktivitás/impulzivitás tünetcsoportból érték el).

3.3.2. MÉRŐESZKÖZÖK

A serdülők a PANAS vonásverzióját, a pszichopatológiai tüneteket is felmérő Ifjúsági Önértékelés Skálát (YSR), továbbá alkoholproblémákat felmérő kérdőívet (AUDIT) töltöttek ki. A szülők az ADHD Értékelőskálát, továbbá a Diszruptív Viselkedészavarok Skála (DBD) oppozíciós és viselkedészavar tüneteit értékelő kérdőívet töltötték ki. A neurális jutalomérzékenységet fMRI képalkotás segítségével, a Doors paradigmával mértük, mely a jutalom iránti kezdeti fogékonyság előidézésére alkalmas.

3.3.3. Elemzési terv/statisztikai elemzések

Második célkitűzésünk vizsgálatához elsőként a neurális jutalomérzékenység és a baseline affektivitás, depressziós és szorongásos problémák, alkoholproblémák, oppozíciós zavar, illetve nem és kor közötti korrelációs elemzéseket végeztük el külön az ADHD-veszélyeztetett és külön a nem veszélyeztetett csoportokra. Parciális korrelációkat is alkalmaztunk a baseline neurális jutalomérzékenység és a T1 utánkövetéses kérdőíves változók között, mindig a megfelelő baseline értékre kontrollálva, szintén a fenti csoportbontásban. Ezután kiválasztottuk a korrelációpárokat összehasonlításra, melyhez a következő feltételeknek kellett teljesülniük: (1) az egyik csoportban szignifikáns ($p \leq 0,05$) a korreláció, a másikban viszont nem; (2) mindkét csoportban szignifikáns a korreláció, azonban ellentétes irányú; (3) mindkét csoportban szignifikáns a korreláció, azonban azok nagysága jelentősen eltért (pl. kicsi vs. közepes korrelációs együttható). A fenti eljárás szerint kiválasztott korrelációpárok együtthatóit Fisher-transzformációt alkalmazva standard pontokká alakítottuk (z-pontszámok), majd ezeket a standard pontokat hasonlítottuk össze, hogy megvizsgáljuk, a korrelációs összefüggések statisztikailag eltérnek-e az ADHD-veszélyeztetett és nem veszélyeztetett csoportok között. Abban az esetben, ha a Kolmogorov-Smirnov

teszten legalább az egyik változó normalitása sérült, Spearman rangkorrelációt, ha a korreláció mindkét tagja normális eloszlású volt, Pearson-korrelációt alkalmaztunk. Alternatív elemzéseket (moderáció) is végeztünk a fenti korrelációs összehasonlítások megerősítése végett.

4. Eredmények

4.1 CÉL 1: Az affektivitás mint mediátor a megerősítésérzékenység és a serdülőkori szerhasználat kapcsolatában

4.1.1. Mediációs elemzések a BAS-érzékenységgel

A BAS-érzékenység és marihuánahasználat kapcsolatát (point estimate = -0,141; *SE* = 0,071; 95% CIs [-0,295; -0,010]) a pozitív affektivitás mediálta (point estimate = -0,143; *SE* = 0,068; 95% CIs [-0,296; -0,027]), ahol a nagyobb BAS-érzékenység magasabb pozitív affektivitással, és ahol a magasabb pozitív affektivitás alacsonyabb mértékű marihuánahasználattal függött össze.

A BAS-érzékenység és nikotinhasználat kapcsolatát (point estimate = -0,209; *SE* = 0,088; 95% CIs [-0,388; -0,024]) a pozitív affektivitás mediálta (point estimate = -0,213; *SE* = 0,087; 95% CIs [-0,395; -0,049]), ahol a nagyobb BAS-érzékenység magasabb pozitív affektivitással, amely pedig alacsonyabb mértékű nikotinhasználattal függött össze.

4.1.2. Mediációs elemzések a BIS-érzékenységgel

A BIS-érzékenység és alkoholhasználat kapcsolatát (point estimate = 0,210; $SE = 0,099$; 95% CIs [0,022;0,399]) a negatív affektivitás mediálta (point estimate = 0,202; $SE = 0,092$; 95% CIs [0,034;0,390]), ahol a nagyobb BIS-érzékenység magasabb negatív affektivitással, és ahol a magasabb pozitív affektivitás nagyobb mértékű alkoholhasználattal járt együtt. Ugyanezen eredményeket találtuk az alkoholproblémákkal kapcsolatban is.

A pozitív (point estimate = 0,038; $SE = 0,027$; 95% CIs [0,004;0,116]) és a negatív affektivitás (point estimate = 0,177; $SE = 0,076$; 95% CIs [0,023;0,325]) egyaránt mediálta a BIS-érzékenység és a nikotinhasználat kapcsolatát (point estimate = 0,215; $SE = 0,083$; 95% CIs [0,055;0,382]), ahol a pozitív affektivitás alacsonyabb, míg a negatív affektivitás nagyobb nikotinhasználattal függött össze.

4.2 CÉL 2: Az ADHD-rizikó mint modulátor a megerősítésérzékenység, a serdülőkori affektivitás, pszichopatológiai tünetek és szerhasználat vonatkozásában

4.2.1. Leíró statisztika és hiányzó adatok

A baseline mérési évben a teljes minta 13, valamint 15%-a mutatott szubklinikai szintű szorongásos és depressziós

problémákat, az ADHD-rizikó mentén klasszifikált csoportok között összehasonlítható arányokkal (a nem-veszélyeztetett csoport 12%-a mutatott szorongásos, 15%-a pedig depressziós problémákat, míg a veszélyeztetett csoportban ez az arány 14% és 16% volt). Az alkoholhasználat vágóértéke az AUDIT kérdőívben elért minimum 5-ös összpontszám. A baseline mérési évben a teljes minta 16, míg a T1 utánkövetéskor annak 38,1%-a mutatott alkoholproblémákat, az ADHD-rizikó mentén klasszifikált csoportok között összehasonlítható arányokkal (a baseline mérési évben a nem-veszélyeztetett csoport 15, míg a veszélyeztetett csoport 18%-a mutatott alkoholproblémákat, míg a T1 utánkövetés során ez az arány 38,3 és 37,7% volt).

A hiányzó adatokra vonatkozó elemzések nem voltak szignifikánsak (ODD tünetek: $\chi^2(5) = 3,638$, $p = 0,603$, veszélyes alkoholhasználat: $\chi^2(5) = 4,265$, $p = 0,512$, szorongásos problémák: $\chi^2(5) = 6,912$, $p = 0,227$ és negatív affektivitás: $\chi^2(5) = 8,415$, $p = 0,135$). A modellek akkor sem lettek szignifikánsak, amikor a szocioökonómiai státuszt kivettük a független változók közül (ODD tünetek: $\chi^2(4) = 2,658$, $p = 0,617$, veszélyes alkoholhasználat: $\chi^2(4) = 4,697$, $p = 0,320$, szorongásos problémák: $\chi^2(4) = 6,295$, $p = 0,178$ és negatív affektivitás: $\chi^2(4) = 8,342$, $p = 0,080$).

4.2.2. fMRI eredmények

A másodsztintú elemzések eredményeként a nucleus accumbens (NAcc), a caudate/putamen (CN/PU) határán, a putamen (PU) és a superior frontal gyrus (SFG) területein találtunk aktivációkat. Az fMRI aktivitásokat a win vs. loss kontraszt alapján nyertük ki, melyhez family-wise error korrekciót alkalmaztunk, 0,05-ös szignifikanciaszintet használva, 10 voxeles thresholddal.

4.2.3. Egyidejű korrelációk összehasonlítása ADHD-veszélyeztetett, illetve nem veszélyeztetett serdülők csoportjai között

Az SFG jutalomérzékenységének összefüggése a depressziós problémákkal ($z=-2,51$, $p=0,012$) és a negatív affektivitással ($z=-2,7$, $p=0,007$) különbözött az egyes csoportok között úgy, hogy az ADHD-veszélyeztetett fiataloknál az SFG-jutalomérzékenység negatívan kapcsolódott a depressziós problémákhoz és a negatív affektivitáshoz, míg ezek az összefüggések nem voltak kimutathatóak az ADHD szempontjából nem veszélyeztetett fiataloknál.

4.2.4. Baseline neurális és 18 hónapos utánkövetéses kérdőíves adatokon végzett korrelációk összehasonlítása ADHD-veszélyeztetett, illetve nem veszélyeztetett serdülők csoportjai között

A putamen jutalomérzékenységének összefüggése a T1 utánkövetéses mérés során felmért veszélyes alkoholhasználattal különbözött ($z = 2,88$ $p = 0,004$) az egyes csoportok között, úgy, hogy az ADHD-veszélyeztetett fiataloknál a putamen jutalomérzékenység pozitívan kapcsolódott a T1 veszélyes alkoholhasználathoz, míg a nem-veszélyeztetettekénél ez az összefüggés negatív irányú volt.

4.2.5. Alternatív elemzések

A kapott korrelációs eredmények robusztusságának értékelésére, vagyis az eredmények megerősítésére végzett alternatív /belső replikációs modell elemzések szerint az SFG – NA kapcsolatot az ADHD-veszélyeztetett státusz nem moderálta ($F(1, 125) = 1,857$, $\Delta R^2 = 0,014$ $p = 0,175$) míg az SFG – T1 ODD kapcsolatát igen ($F(1, 84) = 5,530$, $\Delta R^2 = 0,028$, $p = 0,021$). Az elemzések összességét tekintve, csak az SFG – depressziós problémák ($F(1, 121) = 8,183$, $\Delta R^2 = 0,052$, $p = 0,005$) és Put – T1 veszélyes alkoholhasználat ($F(1, 111) = 6,148$, $\Delta R^2 = 0,034$, $p = 0,015$) kapcsolatokat sikerült replikálni, így konklúziót is csak ezekről vontam le.

5. Következtetések

Az eredményeink alapján elmondható, hogy az affektivitásnak a megerősítésérzékenység és a serdülőkori szerhasználat kapcsolatában mediáló, míg az ADHD-nak moderáló szerepe van a megerősítésérzékenység és az ADHD-val összefüggő kimenetek közötti kapcsolatban.

Összességében, az affektivitás és az ADHD ígéretes jellemzők a serdülőkorúak szerhasználatában megfigyelhető heterogenitás kibontásának tekintetében. A megerősítésérzékenység és az affektivitás továbbá potenciális célpontjai lehetnek a serdülőkori szerhasználatot célzó személyre szabott beavatkozásnak.

6. Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Rádosi A¹, Pászthy B¹, Welker TÉ, Zubovics EA, Réthelyi JM, Ulbert I, Bunford N. The Association between Reinforcement Sensitivity and Substance Use is Mediated by Individual Differences in Dispositional Affectivity in Adolescents. Addictive Behaviors. 2021 Mar 1;114:106719. IF: 4,591

¹megosztott első szerzők

Rádosi A, Ágrez K, Pászthy B, Réthelyi JM, Ulbert I, Bunford N. Concurrent and Prospective Associations of Reward Response with Affective and Alcohol Problems: ADHD-Related Differential Vulnerability. J Youth Adolesc. 2023 Sep;52(9):1856-72. IF: 4,9

A disszertáció alapját nem képező közlemények:

Hámori G, **Rádosi A**, Pászthy B, Réthelyi JM, Ulbert I, Fiáth R, et al. Reliability of reward ERPs in middle-late adolescents using a custom and a standardized preprocessing pipeline. Psychophysiology. 2022 Aug;59(8):e14043. IF: 3,7

Nárai Á, Hermann P, **Rádosi A**, Vakli P, Weiss B, Réthelyi JM, Bunford N, Vidnyánszky Z. Amygdala Volume is Associated with ADHD Risk and Severity Beyond Comorbidities in

Adolescents: Clinical Testing of Brain Chart Reference Standards. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*. 2024 Mar;52:1063–74. IF: 2,5

Sebők-Welker T, Posta E, Ágrez K, **Rádosi A**, Zubovics EA, Réthelyi MJ, et al. The Association Between Prenatal Maternal Stress and Adolescent Affective Outcomes is Mediated by Childhood Maltreatment and Adolescent Behavioral Inhibition System Sensitivity. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2023 Feb 4;1–21. IF: 2,9

Zubovics EA, Fiáth R, **Rádosi A**, Pászthy B, Réthelyi JM, Ulbert I, et al. Neural and self-reported reward responsiveness are associated with dispositional affectivity and emotion dysregulation in adolescents with evidence for convergent and incremental validity. *Psychophysiology*. 2021 Feb;58(2):e13723. IF: 4,348

Σ IF: 22,939