

Gyermekkori neuropszichiátriai zavarok
Sajátosságok Tourette-szindrómában és társuló
Figyelemhiányos Hiperaktivitás Zavarban

PhD. Doktori tézisek

Tárnok Zsanett

Semmelweis Egyetem Szentágothai János
Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Halász Péter, egyetemi tanár, az
MTA doktora

2007. Budapest

Bevezetés

A frontostriális rendszer fejlődésével kapcsolatos gyermekkori mentális zavarok közül dolgozatomban részletesen tárgyalom a Tourette-szindrómát (TS) és a hozzá leggyakrabban társuló figyelemhiányos hiperaktivitás zavart (ADHD). A terület feltérképezése interdiszciplináris megközelítést igényel, hiszen a biológiai pszichiátria, neurológia és a kognitív idegtudomány találkozik olyan kérdésekkel, mint genetikai vulnerabilitás, komorbiditás és a kórképek adaptív aspektusai. A közös vizsgálat alapja a két szindróma gyakori együtt járása, a frontostriális feldolgozóköri feltételezett érintettsége, valamint a dopamin rendszer diszregulációja a prefrontális lebeny és a striátum területén. A szindrómák genetikai meghatározottsága magas, de hogy milyen speciális genetikai faktorok befolyásolják a kórképek kialakulását. A gyermekkori neuropszichiátriai kórképek genetikai háttere komplex, vagyis több génváltozat játszik szerepet a tünetek kialakulásában környezeti faktorokkal együttesen. A neurobiológiai és farmakológiai tanulmányok mindkét szindrómánál a dopamin rendszer érintettségét

mutatták ki, ezért a kandidáns gének nagyrészt a dopamin rendszer génjei közül kerülnek ki.

A prefrontális lebeny (PFL) az evolúció és egyedfejlődés során a legkésőbb kialakult struktúra az emberi agyban, alapvetően a magasabb rendű célirányos viselkedés megtervezését és kivitelezését határozza meg, tehát a gondolkodás, viselkedés és érzelmi élet szervezéséért, összefoglaló néven végrehajtó funkciókért felelős asszociációs terület. Az említett gyermekkori fejlődési zavarokban anatómiai és funkcionális elváltozásokat találtak ezeken a területeken, mely a végrehajtó funkciók egyes aspektusait is érinti. Nincs egyetértés a szakirodalmon belül arra vonatkozólag, hogy milyen specifikus funkciók érintettek TS-ban a végrehajtó funkciók terén. Az mindenesetre nyilvánvaló, hogy a komorbid ADHD nagyban befolyásolhatja ezeket az eredményeket, és számos korábbi vizsgálatban a társuló zavarokat nem kontrollálták. ADHD-ban egyértelműen a végrehajtó funkciók zavarát okolják a kognitív problémákért, de a tünetek heterogenitása következtében több elmélettel is találkozhatunk ezen a téren, mint pl. a központi gátlás zavara, munkamemória deficit illetve motivációs hipotézis.

Célkitűzések

1. Genetikai rizikófaktorokra vonatkozó hipotézisek

A frontostriális rendszerben és a farmakológiai hatásmechanizmusban betöltött szerepük miatt három, a dopamin rendszerhez kapcsolódó kandidáns gén polimorfizmusát (dopamin D4-es receptor: DRD4 – 48 bp VNTR, dopamin transzporter: DAT – 40 bp VNTR, katechol-O-metiltranszferáz: COMT Val158Met) választottunk ki. A genetikai asszociáció elemzésekben mind kategorikus változókat (DSM-IV diagnózis), mind folyamatos változókat (súlyossági skálaértékek), valamint a metilfenidát hatását terveztük vizsgálni:

Hipotézisünk szerint a diagnosztikus kategóriákban a kontrollhoz képest eltérő allélgyakoriságot találhatunk a kérdéses polimorfizmus(ok) terén.

Hipotézisünk szerint a dopaminerg polimorfizmusok összefüggésben állhatnak a tic, a figyelemzavar, avagy a hiperaktivitás súlyosságával.

Feltételezésünk szerint az általunk vizsgált dopaminerg polimorfizmusok összefüggésben lehetnek a metilfenidát hatásosságával ADHD-ban

2. Neuropszichológiai sajátosságokra vonatkozó hipotézisek

A kérdéses neurodevelopmentális kórképekben feltételezett frontostriális diszfunkció következtében végrehajtó funkciózavarokat írt le a szakirodalom, melyek pontos természete nem tisztázott TS-ban, és ADHD-ben is heterogének az eredmények. Szakirodalmi modellekre támaszkodva három neuropszichológiai tesztet választottunk ki: jelen tudásunk szerint az általunk vizsgált munkamemória-tervezés (Munkamemória terjedelem) és kognitív flexibilitás (Wisconsin Kártyaszortírozási Teszt), mint kognitív domain-ek egyértelműen a PFL dorzolaterális részéhez, míg a diszinhíbiós zavarok (Stroop-teszt) a PFL mediális részéhez kapcsolhatók. Reményeink szerint a végrehajtó funkciók mérésének segítségével sikerül pontosabban azonosítani a szindróma hátterében résztvevő agyi hálózatokat.

Hipotézisünk szerint a viselkedési tünetek mellett kognitív szinten is megjelenik a végrehajtó diszfunkció TS-ban, mely tesztekkel kimutatható, és endofenotípusként a későbbi kutatásokban felhasználható.

Hipotézisünk szerint a kritikus végrehajtó funkciók mentén találunk olyan faktort, mely alapján elkülöníthetjük ezt a két genetikailag és klinikailag is szoros kapcsolatban levő szindrómát.

Módszerek

1. Résztvevők

Az általunk vizsgált klinikai populációt a Vadaskert Gyermekpszichiátriai Kórház és Szakambulancia betegei alkották. A genetikai rizikófaktorok vizsgálatában 103 TS-val (átlagéletkor: $13 \pm 4,5$ év; 87,4% fiú és 12,6% lány), és 173 ADHD-val (átlagéletkor: $9,14 \pm 2,6$ év; 87,3% fiú és 12,7% lány) diagnosztizált gyermek vett részt. A nemben illesztett kontroll csoportot egy 604 fős egészséges populációból

választottuk: 284 egészséges személy genetikai adatait használtuk fel a statisztikai elemzéshez. A neuropszichológiai sajátosságokra vonatkozó vizsgálatban összesen 164 (8 és 16 év közötti) gyermek vett részt. A gyermekeket négy csoportba soroltuk: az elemzésben 24 TS-val (átlagéletkor: $12,5 \pm 1,59$ év; fiúk aránya: 92%), 61 ADHD-val (átlagéletkor: $11,26 \pm 1,29$ év; fiúk aránya 93%), 29 mindkét szindrómával (TS és ADHD) (átlagéletkor: $11,28 \pm 1,57$ év; fiúk aránya 86%) diagnosztizált gyermek és 50 nemben, korban és szocioökonómiai státuszban illetet egészséges normál kontroll (K, kontroll, átlagéletkor: $11,8 \pm 1,42$ év; fiúk aránya: 86%) alany vett részt. A klinikai csoportokban kontrolláltuk az intellektust, a komorbid kényszerbetegséget és pervazív zavarokat, valamint a gyógyszeres kezelést. Ezen kívül megállapítottuk a kognitív funkciókat befolyásoló tanulási zavar jelenlétét.

2. Genetikai mintavétel

A DNS-t nem-invazív módon vett szájnyalkahártya sejtekből izolálta Dr. Sasvári Mária munkacsoportja (SE, Orvosi Vegytani Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézete). A

dopamin D4-es receptor (DRD4) és a dopamin transzporter (DAT) gén hosszúságpolimorfizmusai (VNTR: Variable Number of Tandem Repeats) esetében a kiválasztott DNS szakaszok amplifikációja polimeráz láncreakcióval (PCR), majd a PCR termékek elválasztása és azonosítása gélelektroforézissel történt. A COMT Val158Met polimorfizmus azonosítása a munkacsoport által kifejlesztett allélspecifikus amplifikációs módszerrel történt. A DRD4 – 48 bp VNTR hatásának vizsgálatakor az irodalomban leggyakrabban előforduló csoportosítást alkalmazva a 7-szeres ismétlődésű változatot hordozó (7+) és nem hordozó (7-) csoportokat hasonlítottuk össze. A COMT Val158Met polimorfizmusa esetén a Val/Val, Val/Met és Met/Met genotípus csoportosítást használtuk. A DAT – 40 bp VNTR esetén a 9/9, 9/10 és 10/10 genotípus csoportosítást használtuk, a ritka genotípusú egyéneket (pl. 6/10) kihagytuk az elemzésből.

3. MÉRŐMÓDSZEREK

3.1. Neuropszichológiai mutatók

3.1.1. Inhibíció

Stroop teszt

A szelektív és fókuszált figyelem minőségét és az irreleváns ingerek gátlásának (inhibíciójának) képességét mérő teszt. A feladat során a vizsgálati személynek egy jól megtanult domináns választ (olvasás) kell legátolnia, miközben egy új ingerre (szín) figyel. Elemzésünkben az interferencia-mutatót vettük figyelembe, ami közvetlenül mutatja a gátlás képességét.

3.1.2. Kognitív flexibilitás

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

A teszt képet ad a kognitív flexibilitásról, a konceptualizációról, a hipotézisalkotás minőségéről, a váltásról, illetve a gondolkodásban megjelenő perszeverációról. Konceptiónkak megfelelően a teszt 16 mutatójából az alábbi próbákat választottuk ki az analízishez: felhasznált próbák

száma, perszeveratív hibák, befejezett kategóriák, első kategóriához szükséges próbák, szabálykiesés.

3.1.3. Munkamemória

Számisméltés oda, vissza

A feladatban egyre növekvő számsorokat kell a vizsgálati személynek hallás után megjegyeznie, majd emlékezetből visszamondania. A vizsgálat két általunk is használt mutatója a megjegyzett számjegyek száma mindkét alpróbában (a számsorozat oda- és visszafele történő felidézése), mely alapján a rövid távú- illetve a munkamemória terjedelmére következtethetünk.

3.2. Tünetsúlyosságot mérő kérdőívek

3.2.1. YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale)

A YGTSS megbízható mérőeszköze a tic-ek felmérésének. A YGTSS egy félig strukturált interjú, melyet tapasztalt klinikus vesz fel a családdal. A skála képet ad a tünetek típusáról (motoros, vokális tic-ek természete), lefolyásáról, intenzitásáról, komplexitásáról, megjelenési idejéről,

funkcionális károsodás mértékéről. Az elemzésben a TS tüneteinek hullámzó jellege miatt a tic-ek csúcserőjét vettük.

3.2.2. ADHD-RS (ADHD Rating Scale, ADHD tünetbecslő skála)

ADHD-ban a legáltalánosabban használt mérőmódszer az ADHD-RS, mely a figyelemzavar és hiperaktivitás/impulzivitás tüneteire (DSM-IV) kérdez rá félig strukturált interjú formában, és egy négyfokú skálán (0-3 pont) osztályozza a tünetek súlyosságát a vizsgálatvezető a szülő segítségével.

4. Gyógyszerhatás mérése ADHD-ban

A 173 ADHD-val diagnosztizált gyermek közül 122-nél volt adatunk a metilfenidát (MPH) kezelés (0,3 – 0,6 mg/kg/nap) hatásosságára vonatkozóan. A kezdeti pszichiátriai diagnózis és tesztelés gyógyszermentes állapotban történt. Az ekkor felvett ADHD-RS értéket vettük alapul, melyhez képest a tünetváltozást regisztráltuk. Az ADHD-RS-en kívül a globális funkciókat is pontoztuk a Clinical Global Impression Severity

of Illness scale (CGI-S) segítségével, ahol a klinikus egy hétfokú skálán (1-nincs tünet; 7-nagyon súlyos tünetek) értékelte a tünetváltozást. A gyermekeket fél éven keresztül követtük, az adatokat havonta (amikor kontroll vizsgálatra jöttek) rögzítettük. Az MPH kezelésre való jó reagálás kritériumait a következőkben határoztuk meg: minimum 25%-os ADHD-RS összpontszám csökkenés a kezdeti pontértékhez képest és maximum 2 pont a CGI-S skálán az utolsó két egymást követő hónapban. Ezek alapján 90 gyermeket a jól reagáló, míg 32 gyermeket a nem reagáló csoportba soroltunk. Tourette-szindrómában a gyógyszercsoportok nagy száma, valamint a módszertani problémák miatt nem volt alkalmunk gyógyszerhatást mérni.

Eredmények

1. A TS és ADHD genetikai rizikó faktorai

A kategóriális elemzésnél (DSM-IV diagnózisok szerinti osztályozás) a TS csoport nem különbözött szignifikánsan a kontroll csoporttól a genetikai asszociáció elemzéseknél, vagyis a vizsgált polimorfizmusok közül egyik sem mutatott statisztikailag szignifikáns eltérést a két populációban. Az

ADHD-s populációban nem volt különbség az allél- és genotípus-frekvenciák tekintetében a DAT és DRD4 VNTR-ek tekintetében. Ezzel szemben mind az allél, mind a genotípus tekintetében szignifikáns eltérést találtunk a COMT Val158Met polimorfizmus terén: a Val-allél és a Val/Val genotípus gyakoribb volt az ADHD-s csoportban, ha az egészséges csoporttal hasonlítottuk össze ($\chi^2 = 5,82$ (df = 1) $p = 0,016$, és $\chi^2 = 6,60$ (df = 2) $p = 0,037$).

A dimenzionális elemzésnél az egyes kórképek tünetsúlyosságának összefüggéseit vizsgáltuk a dopamin polimorfizmusokkal. TS-ban csak a DAT – 40 bp VNTR 9-es allélja (9/9 és 9/10 genotípus) mutatott szignifikáns asszociációt a tic tünetsúlyosságot mérő kérdőív (YGTSS) összpontszámával ($F = 4,78$ (df = 2) $p = 0,010$). ADHD-ban az ADHD-RS által mért tünetsúlyosság három mutatója (figyelemzavar, hiperaktivitás/impulzivitás, összpontszám) közül egyik sem mutatott összefüggést az általunk vizsgált három kandidáns polimorfizmussal, de a metilfenidátra való jó reagálás szignifikáns asszociációt mutatott a COMT Val158Met polimorfizmus Val-alléljával és a Val/Val genotípussal ($\chi^2 = 6,87$ (df = 1) $p = 0,009$, és $\chi^2 = 6,78$ (df = 2) $p = 0,034$).

2. A TS és vele komorbid ADHD neuropszichológiai sajátosságai

Mivel a tanulási zavar előfordulása szignifikánsan magasabb volt ADHD-ban (az ADHD-sok kb. 50%-át érintette), így azt egy külön elemzésben számításba vettük: a tanulási zavarral diagnosztizált gyermekeket kihagytuk az analízisből.

2.1. Inhibíció

A legrosszabb teljesítményt a TS és komorbid ADHD (TS+ADHD) csoport érte el, ($p=0,006$). A tiszta TS csoport is rosszabb gátlási képességet mutatott a kontroll csoporthoz képest, de statisztikailag ez a különbség csak tendenciózus volt. A tiszta ADHD-s csoport viszont nem mutatott deficitet a kognitív gátlás területén. Ezek az eredmények a tanulási zavar kontrollálása után is hasonló képet mutatnak.

2.2. Kognitív flexibilitás

Összességében megállapítható, hogy a csoportok közül a tiszta ADHD-s csoport mutatott szignifikánsan rosszabb teljesítményt a teszt egyes mutatóiban, de ezek a különbségek a tanulási zavar kontrollálása után eltűntek. A tiszta TS csoport egyáltalán

nem mutatott rosszabb teljesítményt a kontroll csoporthoz képest a gondolkodás rugalmasságát mérő mutatókban.

2.3 Munkamemória

A „számisméltés oda” feladatban szignifikáns különbség mutatkozott a csoportok között, mely szerint az ADHD-s és a TS+ADHD-s klinikai populáció rosszabb rövid távú memóriakapacitással bír mint az egészséges kontroll populáció, a TS csoport pedig egyiktől sem különbözik szignifikánsan.

A munkamemória kapacitás tekintetében az ADHD-s csoport mutatta a legrosszabb teljesítményt ($p<0,0005$) a kontrollhoz képest. Teljesítményük a tiszta TS csoportétól is szignifikánsan eltér ($p=0,043$). Ezek az eredmények a tanulási zavar kontrollálása után is jellemzőek maradtak az ADHD-s csoport teljesítményére.

2.4. Tünetsúlyosság hatása a végrehajtó funkciókra

TS-ben sem a vokális, sem a motoros tic-ek súlyossága nem befolyásolta az általunk mért gátlási képességgel, kognitív flexibilitással, és munkamemória terjedelemmel kapcsolatos teljesítményt.

ADHD-ban a hiperaktivitás mértéke pozitívan korrelált a WCST-n belül az első kategóriához szükséges próbák számának T értékével ($p = 0,025$), tehát minél súlyosabb volt a hiperaktivitás, annál gyorsabban rájöttek az első kategóriára: ez a jó teljesítmény azonban csak a teszt elején volt jellemző rájuk, a teszt egészét nézve nem tudták megtartani.

Következtetések

1. A TS és az ADHD genetikai rizikófaktorai

A Tourette szindrómában nem találtunk asszociációt a dopamin DRD4 – 48bp VNTR és a COMT Val158Met polimorfizmusok között, így a korábbi asszociációs vizsgálatok negatív eredményeit mi is megerősítettük. Ellenben, a DAT – 40bp polimorfizmus asszociációt mutatott a tic tünetsúlyossággal: azok a TS szindrómával diagnosztizált fiatalok, akik a 9-es allélt hordozták, 25%-kal magasabb pontszámot mutattak a tic tünetek súlyosságában mint azok, akiknél csak a hosszú (10-es) allél szerepelt. E megfigyelésünk értékelésénél sajnos nem tudunk egyhangú molekuláris biológiai kutatások eredményeire hivatkozni, de összességében megállapítható, hogy a DAT – 40

bp polimorfizmus valamilyen formában befolyásolja a génexpressziót. Feltételezhetően azoknak a pácienseknek, akiknek különböző DAT alléljuk van, különböző a dopamin neurotransmissziójuk is, hiszen azt a preszinaptikus membránon levő DAT magasabb vagy alacsonyabb szintje mindenképpen befolyásolja. A legtöbb tanulmány magasabb dopamin transzporter sűrűséget talált a TS betegek striátumában egészséges személyekhez viszonyítva, de a tic súlyossággal is foglalkozó – igen kis elemszámot vizsgáló – kutatások eddig nem találtak összefüggést a dopamin transzporter sűrűség és a YGTSS pontszámok között. Mivel a legnagyobb elemszámú SPECT vizsgálat szerint a 9-es allél magasabb dopamin transzporter sűrűséggel jár együtt, ezért feltételezhetjük, hogy ez az allél esetleg a TS és/vagy a TS-ban fennálló tic súlyosság rizikófaktora lenne.

Saját eredményeink megerősítik a COMT Val158Met SNP Val alléljának pozitív asszociációját az ADHD-val. Ez az eredmény felveti azt a lehetőséget, hogy a COMT Val158Met polimorfizmus fontos lehet bizonyos PFL-hez kapcsolódó ADHD-s tünetek kialakulásában. A COMT Val158Met polimorfizmust sokan összefüggésbe hozták különböző kognitív funkciókkal: a Val/Val genotípusúak rosszabbul

teljesítenek végrehajtó funkció, pl. munkamemória feladatokban, de azt is megfigyelték, hogy amfetamin adása után ezek a PFL-hez kapcsolt funkciók jelentősen javulnak ennél a csoportnál. Saját eredményeink is megerősítik ezt az összefüggést, hiszen azok az ADHD-s gyermekek, akiknek minimum egy Val-alléljuk van, jobban reagáltak a metilfenidát kezelésre.

Eredményeink összhangban vannak azzal a modellel, mely a kognitív funkciókat és a dopamin szintet egy fordított U-alakú korrelációban ábrázolja. Eszerint a magas aktivitással járó Val/Val csoportban alacsonyabb, és így kevésbé optimális a dopamin szint, mely egy dopamin transzporter blokkoló szerrel optimálissá tehető. A Met/Met csoportban viszont eleve magasabb a PFL dopamin szintje, így a medikáció hatására rosszabbul teljesítenek végrehajtó funkciókat mérő feladatokban. Eredményeink közvetetten megerősítik az ADHD hipodopaminerg hipotézisét, hiszen a COMT Val allélja, mely feltételezetten a PFL-ben alacsonyabb dopamin szinttel jár, szoros összefüggést mutatott az ADHD-val.

2. A TS és az ADHD neuropszichológiai sajátosságai

A tanulási zavar magas előfordulása ADHD mellett mindenképpen az eltérő neurobiológiai folyamatok fennállását feltételezi a két szindróma (TS és ADHD) között, és felveti a komplex, főleg domináns féltekei funkciók (pl. olvasáshoz kapcsolódó fonológiai és vizuális percepciók) érintettségének szerepét is az ADHD egyes eseteiben.

A kognitív gátlási funkciók terén is látszik egy jelentős különbség ADHD és a TS között, hiszen a TS csoport teljesítménye, ha nem is szignifikánsan, de tendenciózusan eltér a kontrollétól, mely feltételezi a PFL mediális részének nagyobb szerepét a szindrómában. Természetesen a gátlási képesség nem egy egységes domain, saját vizsgálatunk csak a kognitív inhibíciót mérte, míg valószínűbb, hogy a gátlás más aspektusai, mint pl. a motoros inhibíció zavara sokkal közelebb áll a TS és ADHD fenomenológiájához.

A rövid távú- és a munkamemória terjedelmét tekintve még határozottabb különbség bontakozott ki az ADHD és a TS csoportok között, hiszen az ADHD-sok a tiszta TS csoporttól is szignifikánsan rosszabbul teljesítettek. Ezek az eredmények megerősítik azt a hipotézist, miszerint az ADHD egyik központi problémája a munkamemória deficit lenne, vagyis a szindrómához szorosan kapcsolódik az információ

fenntartásának és újraszervezésének zavara. Ez összefügg azzal a ténnyel is, hogy az ADHD hátterében katecholamin diszregulációról van szó, hiszen a dopamin és a noradrenalin modulálja a PFL-hez kötött munkamemória és más „on-line” információfeldolgozó folyamatokat. TS-ban nem találtunk bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a PFL dorzolaterális részéhez kapcsolt munkaemlékezet funkciók károsodnának. Ezek az eredmények megegyeznek a szakirodalmi adatokkal, miszerint tiszta TS-ban nem fordul elő munkamemória deficit. Az emlékezet más rendszereinek vizsgálata azonban felmerült a szindrómában, hiszen TS-ban az implicit memória és a hozzá kapcsolt ventrális (frontostriális) rendszerek zavarát már leírták.

A kognitív flexibilitás mérésére szolgáló WCST mutatói TS-ban gyakorlatilag egyáltalán nem jeleztek diszfunkciót, mely a gondolkodás rugalmasságát, a kategóriák egymás közötti váltásának képességét, a problémamegoldás, tervezés és a döntéshozatal érintetlenségét jelzik. ADHD-ban is csak akkor beszélhetünk a gondolkodás rugalmasságát érintő problémákról, ha a szindrómához még tanulási zavar is társul. Ez az eredmény azért fontos, mivel ADHD-ban a legtöbb

tanulmány beszámol a kongitív flexibilitás zavarairól, de a legtöbb esetben a komorbid tanulási zavart nem kontrollálták. A munkaemlékezeti deficit hipotézise alapján az ADHD bizonyos kognitív tünetei inkább a PFL dorzolaterális részéhez lokalizálhatók, de a szindróma heterogenitása (tanulási zavar magas aránya, hullámzó teljesítmény egy feladaton belül, stb.) felveti a komplex neurobiológiai és pszichológiai modellek egyesítését, melyek a munkamemória deficit hipotézisén kívül a motivációt, jutalmazást és a gátlás más aspektusait is érintik. Neuropszichológiai vizsgálatainkban különbségeket, leginkább a kognitív gátlás és munkamemória terén találtunk a két szindróma között, melyek felvetik a PFL más-más részeinek szerepét a két szindrómánál, és bár tiszta TS-ban nem találtunk szignifikáns kognitív deficitet vizsgálat tesztekben, de az megállapítható, hogy a TS-hoz társuló komorbid zavarok (ADHD, tanulási zavar) a kognitív funkciók fokozott zavarával járhatnak.

Az értekezés témájában megjelent saját közlemények

Külföldi publikációk

Kereszturi, E, Tarnok Z, Bognar E, Farkas L, Gadoros J, Sasvari-Szekely, M, Nemoda Z. (2007) Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children Am J Med Genet B (accepted) (IF:4,463)

Speed, WC, O'Roak, BJ, Tarnok, Z, Barta, C, Pakstis, AJ, State, MW, Kidd, KK. (2007) Haplotype evolution of SLITRK1, a candidate gene for Gilles de la Tourette Syndrome Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet (accepted) (IF:4,463)

Freeman, RD & The Tourette Syndrome International Database Consortium (Tarnok, Z.) (2007) Tic Disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome Eur. Child Adolesc. Psychiatry Vol. 16. Supl. 1. 16:I/15-I/23.

Tarnok Z, Ronai Z, Gervai J, Kereszturi E, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. (2007) Dopaminergic Candidate Genes in Tourette Syndrome: Association Between

Tic Severity and 3' UTR Polymorphism of the Dopamine Transporter Gene. Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet. Oct 5;144(7):900-5 (IF:4,463)

Kereszturi E, Kiraly O, Csapo Z, Tarnok Z, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. (2007) Association Between the 120-bp Duplication of the Dopamine D4 Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Genetic and Molecular Analyses. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. Mar 5;144(2):231-6. (IF:4,463)

Magyar nyelvű közlemények

Tárnok Zsanett, Barsi Péter, Gádos Júlia, Halász Péter (2006) A végrehajtó funkciók vizsgálata frontális károsodásokban és frontális epilepsziában Ideggyógyászati Szemle 59(7-8) 148-159.

Kereszturi Éva, Király Orsolya, Csapó Zsolt, Tárnok Zsanett, Gádos Júlia, Sasvári-Székely Mária, Nemoda Zsófia (2007) A dopamin D4-es receptor génvariánsok vizsgálata figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban, Neuropsychopharmacologia Hungarica, IX(1):11-18.

Szerémi Andrea, Tárnok Zsanett, Farkas Luca, Dótz József, Gádoros Júlia (2005) A kisgyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitási zavar neurokognitív tünetei In: Psychiatria Hungarica 20 (4) : 299-311.

Nemoda Z, Tárnok Z, Gádoros J, Sasvári-Székely M. (2002) A figyelemhiányos hiperaktivitási zavar genetikai vizsgálatának fő irányvonalai. Orvosképzés, LXXVII./4. 257-268.

Tárnok Z, Gulyás B. (2002) Dyslexia és agyi képalkotó eljárások; In: Pszichológiai Szemle, LVII. 3. 485-497.

Tárnok Z, Kovács Gy, Gulyás B. (1999) A figyelemhiányos hiperaktivitási zavar és agyi képalkotó eljárások; In: Pszichológiai Szemle, 1999, LIV., 1. 59-70.

Könyvfejezetek

Tárnok Zsanett A tic jelenségek és a Tourette-szindróma klinikai háttere In: Tárnok Zsanett (szerk.) Kézikönyv Tic-zavarok, Tourette-szindróma, hiperaktivitás kezeléséhez. Akadémiai kiadó Budapest, 2008 (megjelenés alatt)

Kenézlői Eszter, Tárnok Zsanett Terápiás lehetőségek Tourette-szindrómában In: Tárnok Zsanett (szerk.) Kézikönyv Tic-zavarok, Tourette-szindróma, hiperaktivitás kezeléséhez. Akadémiai kiadó Budapest, 2008 (megjelenés alatt)

Tárnok Zsanett, Bognár Emese, Farkas Luca, Aczél Balázs, Gádoros Júlia A végrehajtó funkciók vizsgálata Tourette szindrómában és figyelemhiányos hiperaktivitás zavarban In: Racsmány M. (szerk.), A fejlődés zavarai és vizsgálómódszerei. Akadémiai kiadó Budapest, 2007:191-210.

Borbély Csaba, Tárnok Zsanett A frontális lebeny neuropszichológiája In: Halász Péter (szerk.), A frontális lebeny, mint a neurológia és a pszichiátria közös területe. Melinda kiadó, Budapest, 2005: 31-41.

Tárnok Zsanett, Halász Péter A végrehajtó funkciók vizsgálata frontális epilepsziás és frontális laesiós betegeknél In: Halász Péter (szerk.), A frontális lebeny, mint a neurológia és a pszichiátria közös területe Melinda kiadó, Budapest, 2005. 103-115.

Tárnok Zsanett Figyelemzavarban a végrehajtó agy In: Gervain J, Kovacs K, Lukács Á, Racsmány M. (szerk.), Az ezerarcú elme. Akadémiai kiadó, Budapest, 2005: 398-413.

Egyéb saját közlemények

Mukherjee N, Kidd KK, Pakstis AJ, Speed WC, Li H, Tarnok Z, Barta C, Kajuna SLB, Kidd JR The complex global pattern of genetic variation and linkage disequilibrium at Catechol-O-methyl transferase (COMT) Molecular Psychiatry (submitted)

Lazar, AS, Biro, A, Lazar, ZI, Gyori, M, Tarnok Z, Prekop C, Stefanik K, Gadoros, J, Halasz, P, Bodizs R. (2007) Evidence for regionally biased sleep slow wave spectral activity and coherence in Asperger's Syndrome Journal of Sleep Research (submitted)

Hui Li, Namita Mukherjee, Usha Soundararajan, Zsanett Tarnok, Csaba Barta, Shagufta Khaliq, Aisha Mohyuddin, Sylvester J. Kajuna, S. Qasim Mehdi, Judith R. Kidd, and Kenneth K. Kidd Geographically Separate Increases in the Frequency of the Derived ADH1B*47 Allele in East and West Asia (2007) Am J of Hum Genet 81:842-846 (e-pub ahead of print) (IF: 12,62)

Köszönetnyilvánítás

A jelen vizsgálat nem jöhetett volna létre a Vadaskert Kórház és Szakambulancia és Dr. Gádoros Júlia támogató segítségével nélkül.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Halász Péter témavezetőmnek támogatásáért, és tanácsaiért.

Bognár Emesének, Farkas Lucának a neuropszichológiai tesztek felvételében nyújtott segítségükért és folyamatos bátorításukért.

További köszönettel tartozom Dótz Józsefnek az adatok kezelésében nyújtott segítségéért.

Köszönet illeti Dr. Sasvári-Székely Máriát és munkacsoportját, Dr. Kereszturi Évát, Dr. Rónai Zsoltot, Dr. Barta Csabát, Kolmann Gabriellát a genotipizálási munkáért és Dr. Nemoda Zsófiát a konzultációs lehetőségekért és pótolhatatlan tanácsokért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Gervai Juditnak a statisztikai analízisben nyújtott segítségért és Dr. Birkás Emmának az ötletekért és támogatásért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a gyermekeknek és a családoknak a kutatásban való lelkes részvételt.