


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**INFLUÈNCIA DELS BIOMARCADORS
D'ESTRÈS EN EL RENDIMENT COGNITIU
D'ADOLESCENTS AMB TRASTORN PER
DÈFICIT D'ATENCIÓ I HIPERACTIVITAT**

Marta Llorens Capdevila

Tesi Doctoral

2024

**INFLUÈNCIA DELS BIOMARCADORS
D'ESTRÈS EN EL RENDIMENT COGNITIU
D'ADOLESCENTS AMB TRASTORN PER
DÈFICIT D'ATENCIÓ I HIPERACTIVITAT**

Memòria presentada per
MARTA LLORENS CAPDEVILA
Àrea de Salut Mental, Hospital de Sant Joan de Déu
per optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona

Director:
Dr. Javier Labad Arias

Programa de Doctorat en Psiquiatria,
Departament de Psiquiatria i Medicina Legal
Universitat Autònoma de Barcelona.
Barcelona, abril 2024

Dr. Javier Labad Arias

Declara i confirma que ha supervisat la tesi doctoral titulada:

**INFLUÈNCIA DELS BIOMARCADORS
D'ESTRÈS EN EL RENDIMENT COGNITIU
D'ADOLESCENTS AMB TRASTORN PER
DÈFICIT D'ATENCIÓ I HIPERACTIVITAT**

SIGNATURES

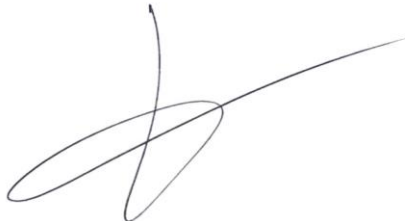
DIRECTOR:

Dr. Javier Labad Arias

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'J' followed by a series of loops and a long horizontal stroke.

DOCTORANDA:

Marta Llorens Capdevila

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized initial 'M' followed by a long, sweeping horizontal stroke.

Barcelona, abril 2024

Dedico aquesta tesi doctoral a la meva família,

AGRAÏMENTS

Voldria agrair a tots els que han fet possible aquest treball. Al meu director de tesi, el més gran agraïment per la generositat de compartir els seus coneixements i dedicar el seu temps a fer créixer els que tenim la sort de treballar al seu costat.

Al Taulí, per ser casa meva. Per iniciar el camí com a psiquiatra amb els millors companys. Per tots els aprenentatges durant la residència i després amb el gran equip d'infantil. Aquest projecte es va desenvolupar al Taulí, gràcies als nois i noies que van acceptar participar-hi confiant en nosaltres, a la meva companya de projecte i tots els que van ajudar generosament a portar-lo a terme.

A Sant Joan de Déu, on actualment gaudeixo de la feina que m'apassiona, en l'àmbit de la salut mental pediàtrica d'enllaç. Agrair a les meves incansables i fantàstiques companyes, que fan que l'aprenentatge sigui constant. Agrair la confiança de tot l'equip, sobretot la paciència i estima d'aquests darrers mesos, fent que SJD sigui també casa meva.

A totes les persones que he anat trobant al camí de professió, que també han estat sempre disposades a aixecar la mà i fer-ne una més. Amb tots aquells que hem compartit visites i a tots els infants, adolescents i adults als quals atenem i donen sentit a la nostra feina. A tots els "àngels" que m'han brindat ajuda durant aquest temps, no cabrien tots els vostres noms, el meu agraïment a tots vosaltres.

A la meva família, per ser-ho tot. Als meus pares, al meu germà i a la meva germana, per tot el que m'heu donat i per ser-hi sempre. Al Pau i als meus quatre fills, la Lia, el Lluç, la Iveta i l'Helena, per ser la meva il·lusió cada dia.

Gràcies!

PRÒLEG

Aquesta tesi, dipositada per obtenir el grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona, és el resultat de 2 articles dels quals la candidata és la primera autora. Ambdós treballs han estat publicats en revistes internacionals amb sistema de revisió per experts (*peer-reviewed*), sent el seu impact factor recollit a continuació (2022 Journal Impact Factor, *Journal Citation Reports* (Clarivate, 2024)) i amb autorització de la comissió acadèmica del programa de doctorat en Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona per a la presentació de la tesi doctoral en forma de compendi de publicacions.

Publicació 1

Llorens, Marta; Barba, Maria; Torralbas, Jordi; Nadal, Roser, Armario, Antonio; Gagliano, Humberto, Betriu, Maria; Urraca, Lara; Pujol, Susana Maria; Montalvo, Itziar; Gracia, Rebeca; Giménez-Palop, Olga; Palao, Diego J.; Pàmias, Montserrat; Labad, Javier. Stress-related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: Effect of childhood maltreatment. *Journal of psychiatric research* 149, 217–225 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.041> Factor Impacte: 4.8

Publicació 2

Llorens, Marta; Barba Maria; Torralbas-Ortega, Jordi; Nadal, Roser; Armario, Antonio; Gagliano, Humberto; Urraca, Lara; Pujol, Susana Maria; Montalvo, Itziar; Gracia, Rebeca; Polo, Diana; González-Riesco, Laura; Matalí, Josep Lluís; Palao, Diego J.; Pàmias, Montserrat; Labad, Javier. Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD. *Eur J Psychotraumatol.* (2023) 14(2):2281752. doi: 10.1080/20008066.2023.2281752 Factor Impacte: 5.0

Ambdós articles s'han publicat en els darrers dos anys com a resultat del projecte desenvolupat a l'Àrea de Salut Mental de la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (Barcelona). L'interès de la doctoranda per la relació entre els biomarcadors d'estrès i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH sorgeix de

la pràctica clínica, en relació amb l'atenció des del CSMIJ d'infants i adolescents en acollida residencial (Centres Residencials d'Acció Educativa – CRAE), i també de la recerca, coincidint amb la participació en projectes de psiconeuroendocrinologia, vinculats al *grup psiconeuroendocrinologia i estrès en psicosis PSICONEC* (2021 SGR 00789; IP: Dr. Javier Labad).

La tesi es centra en l'estudi de biomarcadors relacionats amb l'estrès, concretament les hormones relacionades amb l'eix hipotàlem-pituitari-adrenal (HPA) i prolactina en el TDAH i la seva relació amb el rendiment cognitiu i els símptomes de TDAH.

RESUM

Influència dels biomarcadors d'estrès en el rendiment cognitiu d'adolescents amb trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat

Introducció: L'estrès crònic i les hormones de resposta a l'estrès (cortisol i prolactina) s'han relacionat amb l'etiopatogènia dels trastorns mentals, així com amb aspectes pronòstics com l'afectació cognitiva. L'objectiu global del present treball ha estat avaluar si les alteracions de l'eix hipotàlem-pituitari-adrenal i dels nivells de prolactina tenen un impacte sobre la cognició en adolescents amb trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH). A més pretén estudiar el possible factor moderador d'aquesta relació del sexe i del maltractament infantil.

Mètodes: Es va plantejar un estudi transversal, amb una mostra de 76 adolescents amb TDAH. A nivell clínic, es va administrar l'*ADHD Rating Scale* i el *Childhood Trauma Questionnaire*. A nivell cognitiu, es va realitzar una bateria computeritzada amb set tasques de la *CANTAB*, identificant-se en una anàlisi factorial confirmatòria dos factors cognitius: atenció/memòria i funcions executives. A nivell hormonal, es van obtenir diferents mesures: 1) a l'hospital el dia de l'avaluació: prolactina plasmàtica, hormones sexuals plasmàtiques, cortisol plasmàtic, cortisol en saliva (basal) i nivells de cortisol en cabell i 2) al domicili: cortisol en saliva durant 2 dies consecutius (al despertar, als 30' i 60' i a les 22h) que permet calcular la resposta del cortisol al despertar (CAR) i el pendent diürn del cortisol. A nivell estadístic, es va realitzar una regressió lineal múltiple per explorar l'associació entre els nivells hormonals i el rendiment cognitiu o la severitat del TDAH, ajustant per sexe i maltractament.

Resultats: En relació amb les mesures hormonals obtingudes a l'hospital, el sexe femení modera la relació entre el cortisol en saliva i les funcions executives, mentre que el maltractament modera la relació entre els nivells de cortisol en saliva i els símptomes d'inatenció dels pacients amb TDAH. Els nivells de prolactina no es van associar amb el rendiment cognitiu o severitat del TDAH.

La concentració de cortisol en cabell es relaciona amb el rendiment en atenció i memòria amb un efecte moderador del sexe (millor rendiment en atenció i memòria en els nois amb majors nivells de cortisol en cabell). En relació amb les mesures obtingudes a domicili, nivells menors de cortisol en saliva al despertar es van associar a pitjor rendiment en atenció i memòria. Ni el CAR ni el pendent diürn del cortisol es van associar amb el rendiment cognitiu o la severitat del TDAH. Per últim, el maltractament infantil s'associa amb els símptomes d'inatenció en adolescents amb TDAH.

Conclusió: En conclusió, els biomarcadors d'estrès estan associats amb el rendiment cognitiu i els símptomes principalment d'inatenció dels adolescents amb TDAH. El sexe i el maltractament exerceixen diferents efectes moderadors depenent del tipus de símptoma, sent important considerar aquests factors en l'evolució i tractament del TDAH. Futures investigacions podrien explorar els mecanismes biològics subjacents, mitjançant estudis neurobiològics i d'imatge cerebral. L'avaluació dels nivells hormonals podria esdevenir una eina útil en la pràctica clínica per a la predicció dels perfils cognitius i de resposta al tractament en adolescents amb TDAH.

RESUMEN

Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Introducción: El estrés crónico y las hormonas de respuesta al estrés (cortisol y prolactina) se han relacionado con la etiopatogenia de los trastornos mentales, y con aspectos pronósticos como la afectación cognitiva. El objetivo global del trabajo actual ha sido evaluar si las alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y los niveles de prolactina tienen un impacto sobre la cognición en adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Además, pretende estudiar el posible factor moderador de esta relación del sexo y del maltrato infantil.

Métodos: Se planteó un estudio transversal, con una muestra de 76 adolescentes con TDAH. A nivel clínico se administró la ADHD Rating Scale y el Childhood Trauma Questionnaire. A nivel cognitivo se administró una batería computarizada con 7 tareas de la CANTAB, identificando en un análisis factorial confirmatorio dos factores cognitivos: atención/memoria y funciones ejecutivas. A nivel hormonal, se obtuvieron diferentes medidas: 1) en el hospital el día de la evaluación: prolactina plasmática, hormonas sexuales plasmáticas, cortisol plasmático, cortisol en saliva (basal) y niveles de cortisol en cabello y 2) en domicilio: cortisol en saliva durante 2 días consecutivos (al despertar, a los 30' y 60', y a las 22h) que permite calcular la respuesta del cortisol al despertar (CAR) y la pendiente diurna del cortisol. A nivel estadístico se realizó una regresión lineal múltiple para explorar la asociación entre los niveles hormonales y el rendimiento cognitivo de la severidad del TDAH, ajustando por sexo y maltrato.

Resultados: En relación con las medidas hormonales obtenidas en el hospital, el sexo femenino modera la relación entre el cortisol en saliva y las funciones ejecutivas, mientras que el maltrato infantil modera la relación entre los niveles de cortisol en saliva y los síntomas de inatención de los adolescentes con TDAH. Los niveles de prolactina no se asociaron con el rendimiento cognitivo o la gravedad del TDAH. La concentración de cortisol en el cabello se relaciona con el rendimiento

en atención y memoria con un efecto moderador del sexo (mejor rendimiento en atención y memoria en chicos con mayores niveles de cortisol en cabello). En relación con las medidas observadas en el domicilio, los niveles menores de cortisol en saliva al despertar se asociaron con un peor rendimiento en atención y memoria. Ni el CAR ni la pendiente del ritmo diario del cortisol se asociaron con el rendimiento cognitivo o la severidad del TDAH. Por último, el maltrato infantil se asocia con los síntomas de inatención en adolescentes con TDAH.

Conclusión: En conclusión, los biomarcadores de estrés están asociados con el rendimiento cognitivo y los síntomas principalmente de inatención en los adolescentes con TDAH. El sexo y el maltrato ejercen diferentes efectos moderadores según el tipo de síntoma, por lo que se deben considerar como factores importantes en la evolución y tratamiento del TDAH. Futuras investigaciones podrían explorar los mecanismos biológicos subyacentes mediante estudios neurobiológicos e imágenes cerebrales. La evaluación de los niveles hormonales podría ser una herramienta útil en la práctica clínica para la predicción de los perfiles cognitivos y de respuesta al tratamiento en adolescentes con TDAH.

SUMMARY

Influence of stress-related biomarkers on the cognitive performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder

Introduction: Chronic stress and the stress-related biomarkers (cortisol and prolactin) have been linked to the etiopathogenetic of mental disorders, and to prognostic aspects such as cognitive impairment. The overall aim of the current work has been to assess whether alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and prolactin levels have an impact on cognitive functioning in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). It also aims to test the potential moderating effect of sex and childhood maltreatment on this relation.

Methods: A cross-sectional study was conducted with a sample of 76 adolescents with ADHD. The ADHD Rating Scale and the Childhood Trauma Questionnaire were administered. Seven cognitive tasks from CANTAB were administered, and two cognitive factors were identified (attention/memory and executive functions) by confirmatory factor analysis. Stress-related hormones were assessed at the clinic (plasma prolactin, sex hormones and cortisol; saliva cortisol (basal) and hair cortisol levels) before cognitive testing and at home for two consecutive days (Cortisol awakening response (CAR) and diurnal cortisol slope). Multiple linear regression analysis were used to explore the association between hormone levels and severity of the cognitive impairment or severity of ADHD, adjusting for gender and childhood maltreatment.

Results: Regarding hormonal measures obtained in the hospital, female sex moderates the relationship between salivary cortisol and executive functions, while maltreatment moderated the relationship between salivary cortisol levels and inattention symptoms in adolescents with ADHD. Prolactin levels were not associated with cognitive performance or ADHD severity. Hair cortisol concentration is related to attention and memory performance with a moderating effect of gender (higher hair cortisol levels with better attention and memory performance in boys). In relation to the measures observed at home, lower salivary cortisol levels at

awakening are associated with poorer attention and memory performance. Neither the CAR nor the slope of the daily cortisol rhythm was associated with cognitive performance or ADHD severity. Finally, childhood maltreatment is associated with inattention symptoms in adolescents with ADHD.

Conclusion: In conclusion, stress biomarkers are associated with cognitive performance and mainly inattention symptoms in adolescents with ADHD. Gender and maltreatment exert different moderating effects depending on the type of symptom and should therefore be considered as important factors in the development and treatment of ADHD. Future research could explore the underlying biological mechanisms through neurobiological studies and brain imaging. The assessment of hormone levels could be a useful tool in clinical practice for the prediction of cognitive profiles and treatment response in adolescents with ADHD.

ÍNDEX DE CONTINGUTS

PRÒLEG	11
RESUM	13
ABREVIATURES	25
INTRODUCCIÓ	29
1. Resposta hormonal a l'estrès.....	29
1.1. Mesures hormonals d'estrès	32
1.1.1. Prolactina	32
1.1.1. Eix HPA	33
1.2. Desregulació hormonal, psicopatologia i cognició	34
2. Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat	36
2.1. Síntomes Conductuals del TDAH	37
2.2. Síntomes Cognitius del TDAH	39
3. La desregulació de les hormones de l'estrès, el TDAH i els dèficits cognitius	43
4. Factors moderadors de la relació entre la desregulació hormonal i la cognició en el TDAH	45
4.1. Sexe.....	46
4.2. Exposició a esdeveniments traumàtics o estrès	47
HIPÒTESIS I OBJECTIUS	51
1. HIPÒTESIS.....	51
1.1. Hipòtesi principal 1 (H1).....	51
1.2. Hipòtesi principal 2 (H2).....	51
1.3. Hipòtesi secundària 3 (H3)	52
2. OBJECTIUS.....	53
2.1. Objectiu principal 1	53
2.2. Objectiu principal 2	53
2.3. Objectiu secundari 3	53
MATERIAL I MÈTODES	57

1.	Disseny metodològic.....	57
2.	Context i participants	57
3.	Avaluació clínica	60
4.	Mesures hormonals	63
5.	Procediment general.....	66
6.	Anàlisi de variables	67
6.1.	Anàlisi Factorial Confirmatòria de les tasques cognitives de la CANTAB.....	67
6.2.	Transformació de variables i càlcul dels nivells d'hormones de l'eix HPA.....	70
6.3.	Anàlisi Estadística Univariant i Multivariant.....	70
6.4.	Càlcul mida mostral	73
RESULTATS.....		77
1.	Estudi 1. Stress related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: effect of childhood maltreatment*	77
1.1.	Referència	77
1.2.	Resum	77
2.	Estudi 2. Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD	79
2.1.	Referència	79
2.2.	Resum	79
3.	Resum dels principals resultats d'ambdós estudis.....	81
DISCUSSIÓ.....		91
	Biomarcadors d'estrès i rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH	91
	Factors moderadors de la relació entre els biomarcadors d'estrès i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.....	93
	Relació dels biomarcadors d'estrès, el rendiment cognitiu i els símptomes TDAH	96
	Limitacions i fortaleces	97
	Perspectives de futur	99
CONCLUSIONS.....		103

BIBLIOGRAFIA	107
ANNEX.....	133
ANNEX 1. Estudi 1. stress related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with adhd: effect of childhood maltreatment	133
ANNEX 2. Estudi 2. relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with adhd.....	143
ANNEX 3. Consentiments informats.....	157

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Resposta a estrès: alòstasi i càrrega alostàtica

Figura 2. Resposta hormonal a l'estrès: Cortisol i Prolactina

Figura 3. Ritme circadiari de la secreció del cortisol

Figura 4. Representació gràfica de les hipòtesis i objectius segons les diferents mesures hormonals, els símptomes cognitius i conductuals de TDAH

Figura 5. Reclutament de la mostra de l'estudi 1 i l'estudi 2

Figura 6. Esquema mesures hormones d'estrès obtingudes a l'hospital i a domicili

Figura 7. Resum del procediment general de cada participant per l'obtenció de dades clíniques, hormonals i cognitives

Figura 8. L'Anàlisi Factorial Confirmatòria de les variables independents dels tests de la CANTAB (1–16), descrit en la Taula 3

Figura 9. Gràfic de dispersió mostrant l'efecte moderador del sexe en la relació entre cortisol en saliva mesurat a l'hospital i el rendiment en funcions executives

Figura 10. Gràfic de dispersió de la relació entre HCC i el rendiment en atenció i memòria. Anàlisi estratificat per sexe

Figura 11. Gràfic de dispersió mostrant l'efecte moderador del maltractament infantil en la relació entre nivells de cortisol en saliva mesurat a l'hospital i els símptomes d'inatenció en pacients TDAH

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Descripció de les 7 tasques cognitives seleccionades de la bateria CANTAB

Taula 2. Resum de les mesures hormonals analitzades en els estudis

Taula 3. Descripció de les variables de la CANTAB considerades en l'anàlisi factorial confirmatòria (CFA)

Taula 5. Resum global dels resultats

Taula 6. Resum dels principals resultats obtinguts relacionats amb la hipòtesi 1

Taula 7. Resum dels principals resultats obtinguts relacionats amb la hipòtesi 2

Taula 8. Resum dels principals resultats obtinguts relacionats amb la hipòtesi 3

ABREVIATURES

ABREVIATURES

ACTH	<i>Hormona Adrenocorticotròpica</i>
ADHD-RS	<i>Attention dèficit hyperactivity disorder-rating scale</i>
CANTAB	<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CAR	<i>Resposta del cortisol al despertar</i>
CFA	<i>Anàlisi Factorial Confirmatòria</i>
CRH	<i>Hormona Alliberadora de Corticotropina</i>
CSMIJ	<i>Centre de Salut Mental Infanto-juvenil</i>
CTQ	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
HCC	<i>Concentració de cortisol en cabell</i>
HPA	<i>Hipotàlem-Pituitari-Adrenal</i>
SAM	<i>Simpàtic-adrenal-medul·lar</i>
TDAH	<i>Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat</i>

INTRODUCCIÓ

1. Resposta hormonal a l'estrès (Desregulació de l'Eix HPA i Prolactina)
 - 1.1. Mesures hormonals d'estrès
 - 1.1.1. Prolactina
 - 1.1.2. Eix HPA
 - 1.2. Desregulació hormonal psicopatologia i cognició
2. Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat
 - 2.1. Síntomes Conductuals del TDAH
 - 2.2. Síntomes Cognitius del TDAH
3. La desregulació de les hormones de l'estrès, el TDAH i els dèficits cognitius
4. Factors moderadors de la relació entre la desregulació hormonal i la cognició en el TDAH
 - 4.1. Sexe
 - 4.2. Exposició a esdeveniments traumàtics o estrès

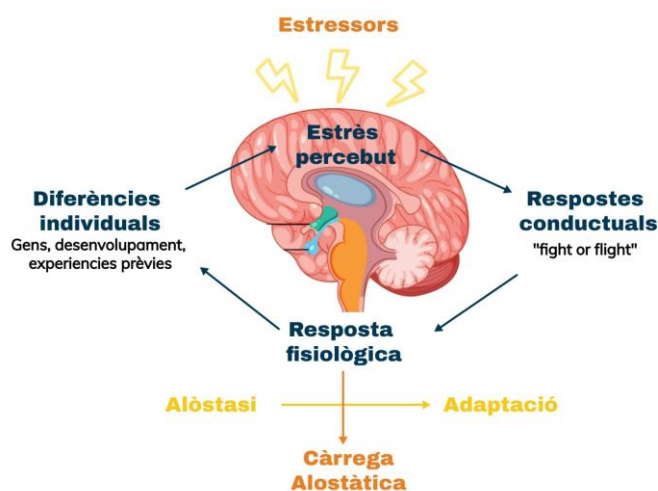
INTRODUCCIÓ

1. Resposta hormonal a l'estrès

L'exposició a estrès s'ha relacionat amb l'etiologia i fisiopatologia de diferents condicions cròniques tant de salut física com mental (Lupien, Juster, Raymond, & Marin, 2018). La definició d'estrès, de Vigas et al. (1980), ens diu que l'estrès és la resposta de l'organisme a agents que posen en perill real (estressors físics o sistèmics) o simbòlicament (estressors emocionals) la seva integritat. Un agent es convertirà en estressor quan sigui quantitativament excessiu o qualitativament estressant per a un determinat organisme, afectant la seva homeòstasi. L'estressor activa mediadors d'adaptació per a respondre a les demandes internes o externes, el que correspon a l'alòstasi (McEwen & Gianaros, 2011). Quan els canvis fisiològics de l'organisme, davant d'un estressor, acaben tenint conseqüències desadaptatives (en la plasticitat cerebral o la fisiopatologia metabòlica, immune o cardiovascular), parlem de càrrega (McEwen & Gianaros, 2011). La magnitud o durada dels canvis induïts per l'estrès depèn de característiques de l'estressor, com exposàvem, però també de diferències individuals en estratègies d'afrontament o en la capacitat de control (real o percebuda) (Agrigoroaei et al., 2013; Belda et al., 2015) (figura 1).

Figura 1.

Resposta a estrès: alòstasi i càrrega alostàtica



Basada en McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med.* 2011;62:431-45. Doi: 10.1146/annurev-med-052209-100430. PMID: 20707675; PMCID: PMC4251716.

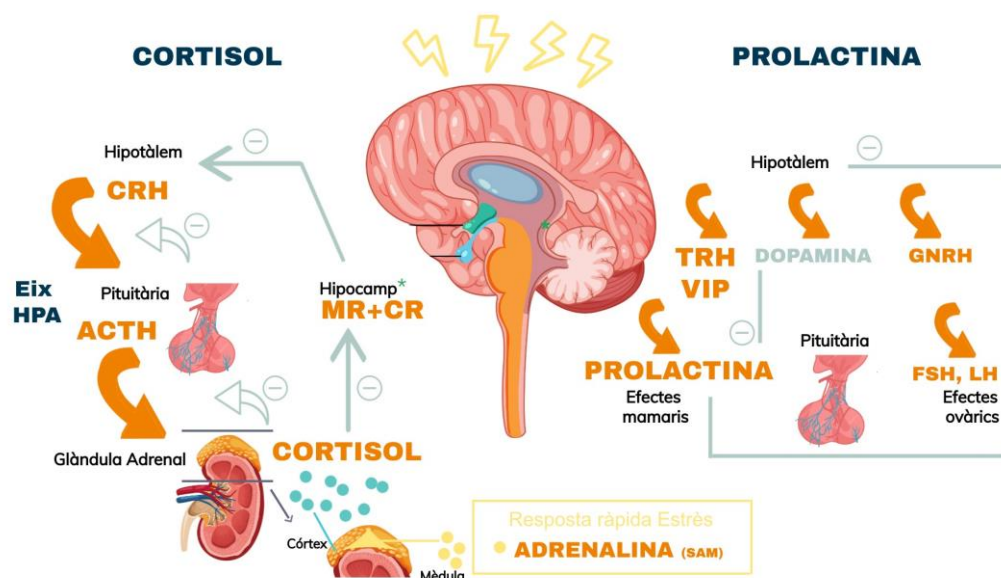
Davant dels estressors l'organisme generarà una resposta inespecífica i ràpida a través de la via simpàtic-adrenal-medul·lar (SAM) i, en paral·lel, una resposta més específica i lenta amb l'activació de l'eix Hipotàlem-Pituitari-Adrenal (HPA) (Belda et al., 2015; Chrousos & Gold, 1992; Ulrich-Lai & Herman, 2009). Així, davant d'un estressor s'activa la via SAM que allibera catecolamines que ràpidament augmenten la freqüència cardíaca i respiratòria i la pressió arterial per preparar-se per la resposta de "lluita o fugida" ("fight or flight"). Aquesta via connecta amb les glàndules suprarenals, on s'alliberarà adrenalina a la medul·la suprarenal (McEwen, 2008). S'activarà també l'eix HPA, responsable de la resposta a l'estrès més lenta, que s'inicia a l'hipotàlem que allibera l'hormona alliberadora de corticotropina (CRH) al sistema portal de l'adenohipòfisi, la qual estimula la producció i secreció de l'hormona adrenocorticotròpica (ACTH) al lòbul anterior de la hipòfisi. A través del torrent sanguini, la ACTH penetra a les cèl·lules del còrtex suprarenal, estimulant la producció de cortisol (Figura 2). L'eix HPA té una retroalimentació negativa del cortisol a l'hipotàlem i la hipòfisi dorsolateral (McEwen & Gianaros, 2011). Possiblement la resposta inespecífica als estressors, en primer lloc, prepara l'organisme per una resposta ràpida (principalment a través de les catecolamines) i contribueix a augmentar l'eficàcia del conjunt de respostes fisiològiques específiques desencadenades per l'estressor concret (a través tant de catecolamines com de glucocorticoides). Igualment, aquests sistemes faciliten la recuperació quan es resol la situació estressant (principalment els glucocorticoides, mitjançant mecanismes de retroalimentació) i que es desenvolupi memòria fisiològica per afrontar millor situacions futures similars (McEwen & Gianaros, 2011). Aquests sistemes de resposta a l'estrès són complexes i s'interrelacionen de manera dinàmica, incloent diferents estructures cerebrals: l'hipotàlem, l'hipocamp, l'amígdala i el còrtex prefrontal (McEwen & Gianaros, 2011). L'exposició prolongada a l'estrès, juntament amb factors genètics i a interaccions gen-ambient, poden esdevenir en una desregulació de l'eix HPA que s'ha relacionat amb l'etiologia i patogènesi de diferents trastorns mentals (Lupien et al., 2009; Strüber et al., 2014).

La secreció de prolactina està influenciada per molts factors ambientals (ritmes circadianis o canvis estacionals) i pertany també al grup d'hormones que està

fortament regulat per l'estrès (Armario et al., 1996). Basant-se en models animals, sembla que la secreció de prolactina depèn del tipus i intensitat de l'estrès (Armario et al., 1996). L'estrès agut i impredecible causa un augment en els nivells sèrics de prolactina, produint un estat proinflamatori protector, però l'exposició crònica generaria certa habituació (Levine & Muneyyirci-Delale, 2018). El mecanisme pel qual la prolactina afecta la resposta clàssica de l'estrès no està totalment establert, però sembla que pot implicar efectes sobre les neurones de l'hormona alliberadora de corticotropina (CRH) al nucli paraventricular de l'hipotàlem (PVN). Aquestes neurones integren els senyals dels circuits de processament de l'estrès, buscant controlar l'activació hipofisiària i suprarenal de l'eix HPA. Tot i no estar clars els mecanismes, hi ha evidència de la interrelació entre l'eix HPA i la prolactina: l'administració intracerebral crònica de prolactina en rates redueix significativament l'activació de l'eix HPA induïda per l'estrès i la hiperprolactinèmia durant la lactància suprimeix la capacitat de resposta de l'eix HPA a diversos factors d'estrès, invertint-se l'efecte quan es bloquegen els receptors centrals de prolactina (Torner, 2016).

Figura 2.

Resposta hormonal a l'estrès: Cortisol i Prolactina



Abreviatures: ACTH: Hormona Adrenocorticotròpica, CR: Receptors de Glucocorticoides, CRH: Hormona Alliberadora de Corticotropina, FSH: Hormona Foliculestimulant, HPA: Hipotàlem-Pituitària-Adrenal, GNRH: Hormona Alliberadora de Gonadotropina, LH: Hormona Luteïnitzant, MR: Receptors de Mineralcorticoides, SAM: via Simpàtica-Adrenal-Medular, TRH: Hormona Alliberadora de Tirotròpica, VIP: Pèptid Vasoactiu Intestinal.

1.1. Mesures hormonals d'estrès

1.1.1. Prolactina

La prolactina és una hormona peptídica sintetitzada i secretada principalment a la glàndula hipofisiària anterior. La seva alliberació està regulada principalment per la inhibició tònica de la dopamina hipotalàmica (factor inhibitori de la prolactina (PIF)). La pròpia prolactina exerceix un feedback negatiu de la seva secreció, estimulants la síntesi de la dopamina a l'hipotàlem (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001). Altres factors reguladors de l'alliberació de prolactina són la somatostatina i el γ -àcid aminobutíric (GABA) (inhibir) i l'hormona alliberadora de tirotròpina (TRH), l'estradiol, l'oxitocina, l'endotelina i el pèptid vasoactiu intestinal (VIP) (estimular) (Chahal & Schlechte, 2008; Gruszka et al., 2007) (figura 2).

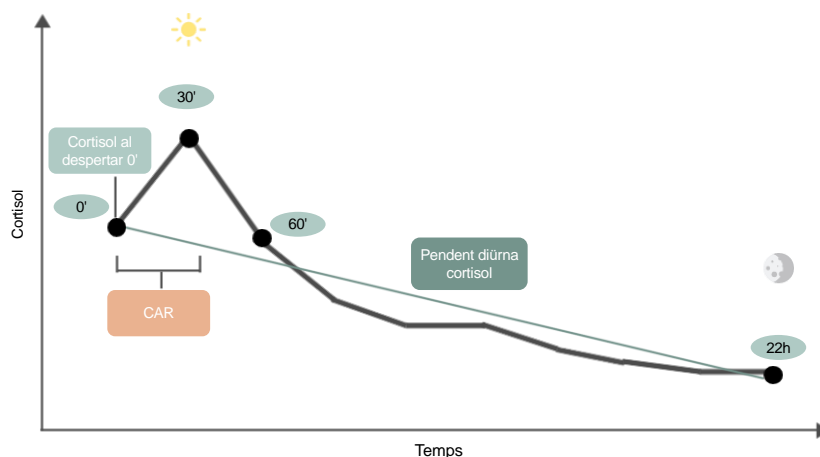
La secreció de prolactina és pulsàtil i segueix un ritme circadiari (nivells més alts durant la nit i més baixos a les 2-3h de despertar). La prolactina s'expressa en múltiples teixits on desenvolupa diferents accions fisiològiques a l'unir-se al seu receptor, la principal el desenvolupament mamari i l'acció lactotròfica. Actua també augmentant la secreció d'altres hormones (andrògens, cortisol i aldosterona) i al sistema nerviós central regulant la neurogènesi (Torner, 2016)

Per diferents motius la prolactina pot augmentar per sobre dels nivells habituals (inferiors a 25 ng/ml en noies i 20 ng/ml en nois) (Schlechte, 2003). La hiperprolactinèmia pot ser fisiològica (embaràs, lactància o en resposta a l'estrès), farmacològica (per exemple amb l'ús d'antipsicòtics) i patològica (per exemple per un prolactinoma) (Ben-Jonathan & Hnasko, 2001; Lennartsson & Jonsdottir, 2011). Més enllà de les conseqüències a nivell gonadal i sexual de la hiperprolactinèmia, existeix una relació amb dèficits en processos cognitius i conductuals (Tost et al., 2020). L'associació entre els nivells de prolactina i el rendiment cognitiu s'ha estudiat en població amb primer episodi psicòtic i s'ha hipotetitzat la possible relació de la hiperprolactinèmia amb l'estrès (Ittig et al., 2017; Lennartsson & Jonsdottir, 2011). Alguns estudis han revisat l'exposició a experiències vitals estressants durant la infància amb la patogènesi de la hiperprolactinèmia idiopàtica (Sonino et al., 2004).

1.1.1.Eix HPA

L'activació de l'eix HPA, com hem descrit, s'inicia a l'hipotàlem (CRH), continua a la hipòfisi anterior (ACTH) i finalitza al còrtex suprarenal (corticoesteroides).

El cortisol és el principal glucocorticoide en humans i circula majoritàriament en la forma que està lligada a la globulina d'unió a corticoesteroides (CBG) i a albúmina (Perogamvros et al., 2010). Les concentracions de cortisol plasmàtic reflecteixen el cortisol total, mentre que el cortisol en saliva es considera un substitut de les concentracions de cortisol lliure en plasma, que són la fracció no unida a proteïna i biològicament activa del cortisol. El cortisol lliure representa menys del 5% de les concentracions totals de cortisol plasmàtic sota condicions basals. La secreció de cortisol també segueix un ritme circadiari (figura 3). En relació a aquest ritme podem obtenir dues mesures dinàmiques de cortisol: la resposta del cortisol al despertar (CAR) i el pendent diürn del cortisol. La resposta fisiològica al despertar inclou un augment de les concentracions de cortisol, coneguda com CAR, que es considera un component específic i diferenciat del cicle circadiari del cortisol (Clow et al., 2010). Els nivells de cortisol són més alts al matí que al vespre, i aquesta davallada del cortisol durant el dia s'anomena pendent diürn del cortisol. Un pendent més pronunciat reflecteix nivells més preservats dels ritmes diürns del cortisol (Miller et al., 2017). Després de l'exposició a esdeveniments vitals primerencs, s'ha descrit una hipofuncionalitat de l'eix HPA, amb un CAR atenuat (Kumsta et al., 2017; Leneman et al., 2018) i un pendent diürn del cortisol més aplanat en els que han patit maltractament infantil. Estudis anteriors també han suggerit que el maltractament infantil i el volum de la glàndula pituïtària interaccionen en la predicció del CAR, amb una associació entre major volum de la glàndula pituïtària i menor CAR en el context de maltractament infantil greu però no en presència de maltractament menor (Kaess et al., 2018).

Figura 3.*Ritme circadiari de la secreció de cortisol*

Abreviatures: CAR: Resposta del cortisol al despertar.

Basada en Hackett, R.A i Steptoe, A. (2017) Nature Reviews Endocrinology, vol.13, p.551

En els darrers anys, ha augmentat l'interès en l'estudi de les concentracions de cortisol en cabell (HCC), establint-se cada cop més com a mesura dels nivells acumulats de cortisol a llarg termini (Gray et al., 2018; Stalder et al., 2016). El cortisol capil·lar pot ser una mesura no invasiva d'estrès crònic prometedora en nens i adolescents, però es requereix una millor comprensió de l'associació dels HCC amb factors estressants i l'exposició al trauma abans que es pugui utilitzar com a biomarcador (Gray et al., 2018). En estudis anteriors s'han reportat resultats heterogenis sobre la relació entre els HCC i el sexe (el sexe masculí s'associa amb una secreció més alta de cortisol), l'edat i etapes de desenvolupament de major vulnerabilitat, l'exposició al trauma o el nivell socioeconòmic (Gray et al., 2018). S'ha de tenir en compte la complexa interacció entre els problemes de neurodesenvolupament, socials i emocionals i l'estrès crònic, que afecta negativament el rendiment cognitiu, el comportament i la regulació de les emocions (Anand et al., 2020).

1.2. Desregulació hormonal, psicopatologia i cognició

L'estrès crònic i les hormones relacionades amb l'estrès (cortisol i prolactina) juguen un paper en la patogènesi i resultats de diferents trastorns mentals, incloent-hi el pitjor rendiment cognitiu (Labad, 2019; McEwen, 1998). Els estudis que exploren el rol de l'eix hipotalàmic-hipòfisi-adrenal (HPA) estan centrats en població adulta més

que en la infància o l'adolescència. L'associació entre l'eix i el rendiment cognitiu no és específica del trastorn mental, i s'ha associat, de fet, amb diferents trastorns mentals greus com la depressió, l'esquizofrènia (i trastorns psicòtics relacionats), el trastorn de personalitat o el trastorn per estrès posttraumàtic (Labad et al., 2016; Mondelli et al., 2010; Salvat-Pujol et al., 2021; Wingenfeld & Wolf, 2015). Entre tots els dominis cognitius, la memòria (verbal i visual) i les funcions executives són les més relacionades amb l'eix, associant-se la hipercortisolisme basal amb pitjor rendiment en memòria (Wolkowitz et al., 2009).

El rol de la prolactina en cognició ha estat menys estudiat en comparació amb el cortisol. El potencial rol de la prolactina en les habilitats cognitives es basa en models animals que suggereixen que la hiperprolactinèmia està associada amb pitjor rendiment cognitiu en tasques relacionades amb el reconeixement d'objectes (Torner et al., 2013). Els primers estudis en humans reportant associació entre els nivells de prolactina i el pobre rendiment cognitiu es van realitzar en embarassades (Castanho et al., 2014; Henry & Sherwin, 2011) i en homes grans. Les persones amb hiperprolactinèmia secundària a un prolactinoma mostren pitjor rendiment cognitiu en els dominis relacionats amb la velocitat de processament, memòria i atenció (Bala et al., 2016; Montalvo et al., 2018), que millora en disminuir les concentracions de prolactina amb cabergolina (tractament agonista de la dopamina) (Montalvo et al., 2018). Estudis previs han reportat disminució del volum de substància grisa a l'hipocamp esquerra, al còrtex orbitofrontal esquerra, còrtex frontal dret (mig i inferior) en pacients amb prolactinoma (Yao et al., 2018). Reduccions en l'hipocamp esquerre i en el còrtex frontal dret mitjà s'han associat amb dèficits en memòria verbal i funcions executives, respectivament (Yao et al., 2018). Fins al nostre coneixement, tots els estudis en població psiquiàtrica que exploren el potencial rol de prolactina en el funcionament cognitiu han estat en persones amb trastorns psicòtics, amb falta d'estudis en depressió, trastorn bipolar o altres trastorns mentals (Tost et al., 2020). En persones amb psicosis incipient o alt risc de desenvolupar psicosis, també s'ha reportat associació entre les concentracions de prolactina i el pobre rendiment cognitiu en velocitat de processament (Bratek et al., 2015; Montalvo et al., 2018). A més, aquesta associació va ser significativa a nivell estadístic únicament en homes i independent

de les hormones de l'eix HPA. Els dominis cognitius més relacionats amb hiperprolactinèmia semblen ser la velocitat de processament, la memòria de treball i les funcions executives (Tost et al., 2020). Alguns investigadors plantegen una doble via de mecanismes pels quals la prolactina afecta la funció cerebral, per efectes directes sobre el teixit neural i per la regulació indirecta del nivell de neurotransmissors que són crítics pel processament cognitiu (De Giglio et al., 2015).

En l'associació entre les hormones de l'estrès, la cognició i la psicopatologia cal tenir en compte les hormones sexuals i les diferències entre sexes. Els esteroides sexuals s'han associat als canvis cerebrals estructurals de l'adolescència, amb diferències segons el sexe reportades en diferents estudis: nivells de testosterona en nois, però no en noies, s'han associat a un còrtex cingulat anterior més petit (Koolschijn et al., 2014) i amb la covariància estructural entre l'hipocamp mitjà i el gruix cortical del còrtex cingulat anterior dorsal dret (Nguyen et al., 2017). La progesterona, l'estradiol i la testosterona es relacionen amb els nivells de les hormones de l'estrès (cortisol i prolactina) (Bangasser et al., 2018; Ebner et al., 2015). Les dones mostren nivells més elevats de prolactina (Horseman & Gregerson, 2013) i els processos cognitius poden estar modulats pels esteroides sexuals, amb un efecte protector dels estrògens (Soria et al., 2018). Les hormones sexuals poden explicar algunes de les diferències entre sexes en la prevalença i presentació de diferents trastorns mentals (Bangasser et al., 2018; Iqbal et al., 2024; Pinares-Garcia et al., 2018) i és conegut el seu rol en el rendiment cognitiu (Ebner et al., 2015; Iqbal et al., 2024; Luine, 2014), també en adolescents amb TDAH (Davies, 2014; Eng et al., 2024; Roberts et al., 2018).

2. Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat

El Trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat és un trastorn del neurodesenvolupament, caracteritzat per nivells d'atenció i/o hiperactivitat i impulsivitat inadequats per l'edat, que impacten en la funcionalitat de la persona en diferents àrees de la vida (Asherson et al., 2016). És considerat el trastorn d'inici infantil més prevalent (Thomas et al., 2015). De manera específica, la prevalença

de TDAH en nens se situa entorn el 5.9%, amb una persistència de simptomatologia significativa del 65%, amb una prevalença entorn al 2.8% en adults (Cortese & Coghill, 2018; Faraone et al., 2021; Lugo-Candelas et al., 2020; Simon et al., 2009).

En relació amb l'etiologia del TDAH s'assumeix un origen multifactorial, amb alta heretabilitat o predisposició genètica (Ribasés et al., 2008) i variabilitat fenotípica que es pot atribuir a diversos factors ambientals rellevants com ara: l'exposició prenatal al tabac, la prematuritat o el baix pes al néixer o l'adversitat psicosocial (Cortese & Coghill, 2018). L'individu amb predisposició genètica al TDAH només desenvoluparà el trastorn si s'exposa a factors ambientals adversos i aquests factors ambientals conduiran al TDAH només si l'individu té una determinada càrrega genètica (interacció gen x ambient) (Coghill et al., 2023; Nigg et al., 2010). En relació amb la fisiopatologia del trastorn s'han pogut identificar factors neurobiològics d'alteracions en la neurotransmissió dopaminèrgica, noradrenèrgica i serotoninèrgica (Faraone & Buitelaar, 2010; Volkow et al., 2002) i disfunció a nivell fronto-parietal-subcortical-cerebel·lar i fronto-límbic que són regions implicades en les funcions executives i l'atenció, vinculades als dèficits cognitius del TDAH (Pretus et al., 2018; Singh et al., 2015).

2.1. Síntomes Conductuals del TDAH

El TDAH és un trastorn del neurodesenvolupament complex i heterogeni amb diversitat de presentacions clíniques, comorbiditats associades i trajectòries evolutives diverses (Luo et al., 2019; E. J. S. Sonuga-Barke et al., 2023). La revisió recent de Sonuga-Barke i altres experts en TDAH (2023) destaca el solapament amb altres trastorns mentals i del neurodesenvolupament, en quant a l'expressió clínica i de processos de risc, amb una acumulació de factors genètics i ambientals múltiples i interactius associats a les alteracions estructurals i funcionals del cervell. Destaca per a la millor caracterització i coneixement de les causes del TDAH, l'estudi de l'heterogeneïtat i superposició clínics i causals, la predicció del risc, la integració gen-ambient, la presentació femenina, el paper de l'entorn social en el deteriorament i l'estigma, la resiliència i el creixement personal (Sonuga-Barke et al., 2023).

El diagnòstic de TDAH és clínic (basat en l'anamnesi clínica i el diagnòstic diferencial adequat) i no es pot realitzar únicament amb una escala, prova d'imatge o test neuropsicològic (Faraone et al., 2021).

Els símptomes nuclears del TDAH són la inatenció, la hiperactivitat i la impulsivitat (APA, 2013). La inatenció, principalment en atenció sostinguda a un mateix estímul o tasca de manera eficient (APA, 2013). Aquesta dificultat es manifesta amb distraccions freqüents, dificultats per a concentrar-se en la lectura, dèficits d'organització amb dificultat per iniciar les tasques i per acabar-les. La hiperactivitat és una activitat motora o psíquica excessiva inadequada al nivell de desenvolupament (APA, 2013). Es manifesta com necessitat de moure's constantment, parlar de forma excessiva i amb to de veu elevat o sentiment d'inquietud interna. Finalment, la impulsivitat és la incapacitat d'inhibir la resposta conductual davant d'un determinat estímul i actuar sense tenir en consideració les possibles conseqüències (APA, 2013). Es manifesta com impaciència, decisions ràpides i poc reflexives, interrupció de converses i dificultats per esperar el seu torn (Faraone et al., 2005).

El DSM-5 defineix com a criteris per al diagnòstic de TDAH la presència de ≥ 6 símptomes d'inatenció i ≥ 6 d'hiperactivitat/impulsivitat (5 en els adults), abans dels 12 anys, amb interferència a diferents àmbits (APA, 2013). La presentació clínica es pot descriure com de predomini de la manca d'atenció, de la simptomatologia hiperactiva/impulsiva, o combinada. Aquestes presentacions (inatenció vs. hiperactiva/impulsiva) no són estables en el desenvolupament, pel que sembla reflecteixen manifestacions més transitòries i limitades en el temps d'una condició fluctuant que realment ser subtipus (Willcutt et al., 2012).

Un altre factor important en el fenotip clínic del TDAH és la presència de comorbiditats. Són freqüents les comorbiditats mèdiques (malalties al·lèrgiques o autoimmunes) (Nielsen et al., 2017) i de salut mental. Aproximadament 2/3 dels nens o adolescents amb TDAH presenten un o més trastorns mentals comòrbids (Larson et al., 2011) entre els quals el trastorn de conducta, el trastorn per ús de substàncies, els trastorns de l'aprenentatge o del llenguatge, el trastorn de l'estat

d'ànim, el trastorn d'ansietat, el trastorn de l'espectre de l'autisme, els trastorns del son, els tics o la síndrome de Tourette (Jensen & Steinhausen, 2015).

Igualment, podem trobar diferències en l'expressió clínica del TDAH segons el sexe i l'edat. A la infància aproximadament es diagnostiquen de TDAH 2.5 nens per cada nena, en estudis poblacionals, i 4 nens per cada nena en estudis clínics (Faraone et al., 2021). A partir de l'adolescència i en l'edat adulta aquesta proporció canvia a 1.5 homes per cada dona diagnosticada de TDAH en l'edat adulta (Franke et al., 2018; Kooij et al., 2010; Larson et al., 2011). Aquesta diferència de diagnòstic entre sexes s'atribueix al biaix de referència (major hiperactivitat i conductes disruptives en nens i major cerca de tractament en dones adultes) i també s'exploren altres hipòtesis com el rol de les hormones sexuals en l'adolescència (Hinshaw et al., 2022) o diferències de sexe en els perfils de comorbiditats (Rucklidge, 2010). També es proposa que les nenes puguin ser més capaces d'emascarar els reptes i complir amb les expectatives socials, però aquest "avantatge" desaparegui a partir de l'adolescència (Sonuga-Barke et al., 2023) o que puguin existir diferències qualitatives i quantitatives relacionades amb el sexe de base genètica en el TDAH (Martin et al., 2018).

La repercussió del TDAH també serà diferent segons l'edat o etapa evolutiva. El TDAH s'associa a disfunció en àrees rellevants de la persona, incloent-hi impacte en l'àmbit acadèmic i laboral, emocional i social (Wanni Arachchige Dona et al., 2023). En concret, durant la infància i l'adolescència, els nens o joves amb TDAH presenten més dificultats en rendiment escolar i en relació amb iguals, així com major conflictivitat familiar, presentant baixa autoestima i comportaments disruptius (Warikoo & Faraone, 2013). En l'edat adulta, la presència de TDAH s'acompanya de dificultats econòmiques i laborals, menor satisfacció en les relacions interpersonals, inestabilitat emocional, major taxa d'accidents i obesitat entre altres (Faraone et al., 2015).

2.2. Síntomes Cognitius del TDAH

S'han realitzat múltiples estudis comparant el rendiment en diferents tasques cognitives de persones amb TDAH respecte controls sans, cercant determinar

dominis concrets que els puguin diferenciar. L'heterogeneïtat, tant en les característiques conductuals com cognitives del TDAH, ha propiciat la cerca de models teòrics per explicar els mecanismes neurocognitius subjacents al TDAH. Inicialment, els primers models es basaven en un dèficit cognitiu central que pretenia explicar totes les manifestacions lligades al TDAH, evolucionant cap a models més complexos en què s'inclouen múltiples dominis cognitius i diferents vies causals del trastorn, que no es presenten de manera uniforme en tots (Faraone et al., 2015). Dels primers autors a idear un model teòric del TDAH, Pennington i Ozonoff (1996), basant-se en la similitud amb pacients amb lesions del còrtex prefrontal, van postular que l'origen dels problemes d'atenció i d'impulsivitat en les persones amb TDAH eren els dèficits en funcions executives.

Relacionat amb aquest, el model de Barkley (Barkley, 1997) (possiblement el model teòric de disfunció executiva més citat) postula la inhibició de resposta com a dèficit central en el TDAH (anomenada "inhibició conductual" per Barkley). La falta d'inhibició de resposta repercuteix de forma negativa en les funcions executives a diferents nivells. La conducta inhibidòria ens permet autoregular-nos i activar les accions executives, en permetre una demora en la decisió de resposta. La capacitat inhibidòria de resposta està composta per 3 processos interrelacionats: la capacitat d'inhibir respostes prepotents davant d'un esdeveniment (inhibir una resposta automàtica o una resposta que probablement resultarà en un reforç immediat), la capacitat d'interrompre una resposta ja iniciada (capacitat de demorar una resposta) i el control de la interferència (capacitat de mantenir-se concentrat en la resposta en qüestió i no distreure's amb estímuls competitiu). Segons el model de Barkley, la inhibició de resposta és necessària per altres funcions executives: Memòria de treball no verbal (permet sentir-se ubicat en temps i espai més enllà del discurs verbal, permet imaginar i recordar esdeveniments personals i dirigir accions, així com regular el temps); Memòria de treball verbal o interiorització del llenguatge (diàleg intern amb un mateix per a donar-se autoinstruccions, permet mantenir informació en línia, permet la conducta reflexiva i l'aprenentatge); Autoregulació (capacitat de dirigir la conducta en absència de gratificació immediata, controlant les emocions i la motivació per aconseguir un objectiu i no abandonar); Planificació o reconstrucció (requereix alhora dues activitats: l'anàlisi i

la síntesi de la informació verbal i conductual, i això permet comprendre i produir un llenguatge i conducta cada vegada més complexa).

L'alteració d'aquests processos condueix alhora a problemes en l'execució d'accions complexes i conductes dirigides a objectius, en concret problemes de control motor, fluïdesa i sintaxi.

En relació amb les carències dels models més cognitius sorgeixen els models basats en la variabilitat de resposta o hipòtesis emocional i motivacional. Aquests models accepten la disfunció executiva com a nuclear en el TDAH, però la relacionen amb un dèficit en la capacitat de regular l'esforç i la motivació que regula o desregula aquestes funcions executives (Artigas-Pallarés, 2009). Destaca el model de Sergeant, Oosterlaan i Van der Meere, "hipòtesi de regulació de l'estat" que situa la dificultat per regular adequadament l'esforç o la motivació per arribar a un objectiu com a principal dèficit del TDAH. Aquesta funció depèn del lòbul frontal i les seves connexions amb el sistema límbic. Explicaria la lentitud i irregularitat de resposta en tasques dels individus amb TDAH i alhora fa referència a les dificultats per adaptar-se a les demandes de l'entorn.

Algunes teories buscaven donar resposta a les diferències en la presentació dels subtipus de TDAH inatent o la presentació combinada. Per exemple, Diamond (2005), va postular que la presentació de predomini inatent es relaciona amb un dèficit en memòria de treball, mentre que el subtipus combinat es deu a dèficits en inhibició de resposta. Altres models en aquesta línia suggereixen que tots els subtipus de TDAH s'originen en dèficits tant de la regulació cognitiva com afectiva (Nigg & Casey, 2005; Sergeant et al., 2003).

La tendència dels models teòrics ha estat cap a la complexitat, amb models multicomponent que inclouen dues o més funcions cognitives implicades en el trastorn, i cadascuna d'elles s'associa a mecanismes fisiopatològics específics.

Aquests models proposen que els símptomes TDAH sorgeixen de problemes d'inhibició de resposta i altres funcions executives, així com de la capacitat de retardar la gratificació i cercar motivació per dedicar energia a una tasca (Pievsky & McGrath, 2018).

Un exemple és el model Sonuga-Barke (Sonuga-Barke & Castellanos, 2007) que té en compte tant mecanismes motivacionals com cognitius, i afegeix l'aversion a la demora. Donada la gran aversió i frustració en relació amb el temps d'espera, les persones amb TDAH acostumen a cercar una gratificació immediata, tot i que sigui petita (en detriment d'una gratificació major que requereixi més temps d'espera). Postula l'alteració de sistemes neuronals independents: el circuit frontoestriatal (funcions executives) i el circuit mesolímbic (problemes de motivació). La dopamina és un neuromodulador important en aquest circuit i el dèficit de dopamina generarà un gradient de demora més curt en les persones amb TDAH, causant un tipus de resposta impulsiva. Posteriorment, Sonuga-Barke (2010), proposa el model de 3 vies, que inclou l'aversion a la demora, el *timing* o temps de resposta i els dèficits en conducta inhibidòria.

En la mateixa línia, Nigg i Casey proposen disfunció en el circuit fronto-estriatal, associat a funcions executives, en el circuit fronto-cerebel·lós associat a la percepció i valoració del temps, i en el circuit fronto-amígdala-estriatal associat a la regulació emocional ((Nigg & Casey, 2005).

En aquesta línia, Haber, Zelano y Castellanos postulen que les funcions executives tenen característiques diferents en funció de si els dèficits en aquestes són més de caràcter cognitiu (*cold executive functions*; com tasques abstractes que requereixen mantenir l'atenció, l'autoregulació, la memòria de treball i la capacitat per planificar) o de caràcter més afectiu (*hot executive functions*; principalment la inhibició de la conducta i la motivació). En aquest popular model, el subtipus inatent té més problemes per processar tasques cognitives (*cold*) i el subtipus hiperactiu/impulsiu per processar estímuls emocionals (*hot*), que acostumen a implicar recompensa i motivació. Específicament s'han relacionat les funcions executives afectives amb regions ventrals i medials del còrtex prefrontal, mentre que les funcions executives cognitives s'han associat a la regió prefrontal dorsolateral (Castellanos et al., 2006).

La majoria d'aquests models prediuen que els individus amb TDAH tindran perfils neurocognitius diferents que cal identificar mitjançant proves neuropsicològiques i cal cercar característiques que puguin constituir endofenotips. Els models etiològics

actuals, coincideixen a plantejar que la clínica del TDAH englobaria dèficits cognitius independents entre ells, els quals tindrien un correlat en diferents àrees funcionals del circuit estriat-tàlem-cortical (Pievsky & McGrath, 2018).

3. La desregulació de les hormones de l'estrès, el TDAH i els dèficits cognitius

La funció de l'eix HPA s'ha estudiat àmpliament en individus amb trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH), amb metaanàlisis que informen un nivell de cortisol basal menor (tant en mostres de sèrum com de saliva) en nens i adolescents amb TDAH. Diversos estudis han suggerit que el TDAH està associat la desregulació de l'eix HPA, com a principal sistema neuroendocrí que controla les reaccions a l'estrès (Corominas et al., 2012). Tanmateix, s'ha trobat una heterogeneïtat substancial en els efectes reportats per estudis individuals (Scassellati et al., 2012). En aquest sentit, cal tenir en compte potencials variables moderadores a l'hora d'explorar el paper de l'eix HPA en el TDAH, com ara les diferències de sexe, la presentació dels símptomes i les condicions ambientals, que poden explicar l'heterogeneïtat observada (Pauli-Pott et al., 2023), així com les diferències en les mesures de l'eix HPA entre estudis.

Els estudis previs de cortisol i TDAH mostren una resposta del cortisol al despertar (CAR) atenuada (Angeli et al., 2018) i un pendent diürn del cortisol més aplanada (amb nivells menors al despertar i majors concentracions de cortisol a la nit) (Imeraj et al., 2012). Pel que fa a mesures de reactivitat de l'estrès, en exposar persones amb TDAH a tasques estressants la reactivitat sembla estar atenuada (Blomqvist et al., 2007; King et al., 1998). Aquests resultats difereixen d'altres estudis que no troben diferències en comparar pacients amb TDAH i controls sans, en mesures de CAR (Freitag et al., 2009) o de resposta del cortisol a estrès (Snoek et al., 2004). Entre d'altres es discuteixen com a possibles factors de confusió: les comorbiditats (principalment ansietat i trastorn de conducta) o el subtipus de TDAH (major alteració de l'eix HPA en el subtipus Hiperactiu-impulsiu amb menor cortisol diürn plasmàtic (Ma et al., 2011) i CAR atenuat (Blomqvist et al., 2007); novament amb

controvèrsia respecte altres estudis que no troben diferències en mesures de cortisol segons subtipus de TDAH (Angeli et al., 2018).

El que s'està establint com a biomarcador d'estrès crònic, el cortisol en cabell (HCC), també ha estat estudiat en infants i adolescents amb TDAH. S'ha trobat interacció entre el sexe i els símptomes TDAH en quant als nivells de HCC (Pauli-Pott et al., 2017) amb major severitat de símptomes TDAH en nois amb menor HCC, especialment els exposats a adversitat familiar. Els nivells menors de HCC als 4-5 anys prediuen el diagnòstic de TDAH als 8 anys, sobretot en nois i a principalment per símptomes d'inatenció (Pauli-Pott et al., 2019). Quan considerem la cognició Mann et al. (2021) descriuen diferències de sexe en l'associació de HCC i el rendiment cognitiu en una mostra de preescolars en risc de desenvolupar TDAH (menor HCC pitjor memòria de treball en nois) (Mann et al., 2021).

Neuroanatòmicament es coneixen dèficits primaris en la maduració de l'hipocamp i el circuit prefrontal (Depue et al., 2010). L'activitat d'aquestes àrees està modelada per la secreció de glucocorticoides (Schwabe et al., 2012). Diversos estudis relacionen l'augment de cortisol amb la disfunció cognitiva en població no psiquiàtrica (Lee et al., 2007; Lupien et al., 1994; Wolkowitz et al., 1990), principalment en els dominis de funcions executives, memòria verbal, llenguatge i velocitat de processament (Lee et al., 2007). En aquesta línia, alguns estudis han trobat una associació negativa entre HCC i rendiment cognitiu (Armstrong-Carter et al., 2020; Kim et al., 2022; Ogawa et al., 2017). En un estudi transversal recent es mostra una associació, edat dependent entre HCC i el rendiment en funcions executives en nens (pitjor rendiment en els menors de 9 anys) (DePasquale et al., 2021).

La bibliografia sobre prolactina i TDAH és quasi inexistent i únicament algun article antic esmenta la prolactina en context de revisar possibles secundarismes del metilfenidat. L'augment dels nivells de prolactina, en l'àmbit de salut mental, s'han estudiat principalment en psicosi i els efectes adversos de l'ús d'antipsicòtics com amenorrea, galactorrea, disfunció sexual o infertilitat (Horseman & Gregerson, 2013). Tanmateix, sabem que la prolactina juga un paper important com a

neuropèptid en regular la neurogènesi (Torner, 2016), per la qual cosa pot tenir un rol en les habilitats cognitives. Com s'ha introduït anteriorment, alguns estudis en humans han mostrat una relació negativa entre nivells elevats de prolactina i la velocitat de processament i les funcions executives en diferents poblacions incloent-hi dones embarassades (Henry & Sherwin, 2011) i pacients amb prolactinoma (Bala et al., 2016) així com la millora del rendiment en aquestes tasques quan es tracta el prolactinoma amb cabergolina (Montalvo et al., 2018). Es desconeixen els mecanismes pels quals la hiperprolactinèmia s'associa a disfunció cognitiva. Una hipòtesis seria que l'hipogonadisme resultant de la hiperprolactinèmia pugui induir els dèficits cognitius (Castanho et al., 2014). Una altra hipòtesi podria ser que l'associació entre l'augment de nivells de prolactina en situacions d'estrès (Armario et al., 1996; Lennartsson & Jonsdottir, 2011) i el pitjor rendiment cognitiu podria estar mediada per les hormones de l'eix HPA.

4. Factors moderadors de la relació entre la desregulació hormonal i la cognició en el TDAH

Descrita la possible associació entre les hormones de l'estrès i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH, diferents factors potencialment moderadors d'aquesta relació s'han descrit en la literatura prèvia. Entre aquests potencials factors moderadors s'ha estudiat la presentació clínica o subtipus de TDAH (Pauli-Pott et al., 2023), les comorbiditats (Işık et al., 2018; Mann et al., 2021; Pauli-Pott et al., 2023), el sexe (Mann et al., 2021; Pauli-Pott et al., 2017, 2023), l'edat o estat puberal (Işık et al., 2018), o l'exposició a adversitat (Pauli-Pott et al., 2023; Mann et al., 2021; Pauli-Pott et al., 2017; Larsson et al., 2014). L'aproximació a l'exposició a adversitat és diferent segons els estudis, des de l'adversitat psicosocial (Pauli-Pott et al., 2023; Mann et al., 2021), risc en la interacció familiar considerant-se el vincle insegur un agreujant de la resposta psicològica a l'estrès (major nivell de cortisol) i el pitjor desenvolupament cognitiu (Bergman et al., 2010; De Medonça Filho et al., 2022), o el maltractament infantil.

D'entre aquests possibles factors moderadors, es prioritzen en el present projecte de tesis l'estudi del sexe i el maltractament, ambdues variables (Larsson et al.,

2014; Mann et al., 2021; Pauli-Pott et al., 2017, 2023) relacionades amb les hormones de l'estrès i la cognició i el TDAH.

4.1. Sexe

El sexe és una variable rellevant en relació amb els nivells hormonals de cortisol i prolactina (Hollanders et al., 2017; Lennartsson & Jonsdottir, 2011) i els símptomes cognitius i conductuals del TDAH (Carbonneau et al., 2021).

Pel que fa a les diferències en símptomes conductuals del TDAH entre sexes, el recent metaanàlisi de Carbonneau (2021) conclou que els nois són més hiperactius que les noies. Les principals revisions sistemàtiques en que es basa també reporten major inatenció (Gershon, 2002; Hasson & Fine, 2012) i impulsivitat (Gershon, 2002) en nois respecte de les noies. S'han detectat també diferències segons l'informant, amb tendència dels progenitors a reportar els mateixos símptomes en nois que en noies, mentre que els professors tendeixen a reportar més inatenció, hiperactivitat i impulsivitat en nois (Isaksson et al., 2020; Wang et al., 2015). En aquest sentit, les noies passen més desapercebudes pel fenotip més subtil i menys disruptiu, amb menor detecció i derivació als recursos adients, i per tant més retard o error diagnòstic (els criteris diagnòstics del DSM-5 es refereixen a conductes que es manifesten més en nois, sense estar el manual modulats d'acord amb el sexe) (Carbonneau et al., 2021).

Quant a les diferències en símptomes cognitius del TDAH entre sexes, en estudis previs el mateix metaanàlisi recent de Carbonneau (2021), descarta diferències entre nois i noies amb TDAH en la majoria dels dominis cognitius, però sí que detecta diferències significatives en rendiment en funcions atencionals i executives (flexibilitat cognitiva, memòria de treball i planificació) de les noies amb TDAH respecte de les noies sense TDAH. Les noies amb TDAH tenen més dificultat en tasques que mesuren funcions executives i atencionals, tant en la infància (Hinshaw et al., 2002; Seidman et al., 2005), l'adolescència (Hinshaw et al., 2007; Seidman et al., 2005), com en l'edat adulta (Biederman et al., 2008; M. Miller et al., 2013). Segons el domini cognitiu estudiat, alguns estudis troben diferències entre sexes en funcions executives (Hasson & Fine, 2012; O'Brien et al., 2010) mentre altres

troben resultats comparables entre nois i noies en inhibició (Houghton et al., 1999; Rucklidge, 2010), flexibilitat cognitiva (Houghton et al., 1999; Seidman et al., 2005), planificació (Houghton et al., 1999), memòria de treball (Rucklidge, 2010)) i atenció (Seidman et al., 2005). La revisió de Gershon (2002) examina l'atenció sostinguda, la resposta d'inhibició motora i el control d'interferències i no troba diferències, però una revisió posterior, de Hasson and Fine (2012) troba diferències en la inhibició de resposta motora, amb més dèficits en les noies en aquest domini cognitiu d'inhibició de resposta, explorat amb la Continuous Performance Task (CPT).

Sobre les hormones de l'estrès, existeixen diferències de sexe en l'eix HPA amb major pendent diürn de cortisol, major CAR i una major reactivitat del cortisol a l'estrès en noies (Hollanders 2017), i també diferències en els nivells de prolactina, amb major concentració de prolactina en noies (Lennartsson & Jonsdottir, 2011).

Quan cerquem estudis amb diferències significatives entre sexes en rendiment cognitiu, en adolescents amb TDAH, segons els nivells hormonals, l'estudi de Mann (2021) troba una interacció entre el sexe i els HCC en memòria de treball en preescolars en risc de desenvolupar TDAH (amb major concentració de HCC que correlaciona amb millor rendiment en memòria de treball en nois però no en noies)(Mann et al., 2021).

4.2. Exposició a esdeveniments traumàtics o estrès

L'exposició a maltractament s'ha relacionat amb alteracions neuroendocrines en períodes sensitius del desenvolupament (McEwen, 1998; Tsai et al., 2020; Zwicker et al., 2020). Els mecanismes de salut empitjoren amb l'exposició a maltractament, donant-se, fins i tot, canvis epigenètics (Bucci et al., 2016; Fox et al., 2010). El maltractament s'ha relacionat amb psicopatologia i alhora amb desregulació persistent de l'eix HPA (Juruena et al., 2020). L'exposició a maltractament és especialment prevalent en persones amb trastorn mental (Teicher et al., 2022).

Els canvis hormonals descrits per exposició a maltractament infantil es relacionen amb la hipofunció de l'eix HPA, amb CAR atenuat (Leneman et al., 2018) i aplanament del pendent diürn de cortisol (Kumsta et al., 2017; Stephens et al.,

2021). També alguns estudis analitzen la relació dels nivells de cortisol en cabell i l'exposició a maltractament, com a mesura d'estrès crònic (Keresztes et al., 2020; White et al., 2017). Estudis de neuroimatge reporten major volum de la glàndula pituïtària en maltractament important, però no en maltractament menor (Kaess et al., 2018).

L'exposició a maltractament s'ha associat a dèficits neuropsicològics típicament relacionats amb el TDAH (Craig et al., 2020; Ouyang et al., 2008), com són les dificultats en regular l'atenció (Rubia et al., 2018) o la desregulació emocional, la desorganització, la hiperactivitat, o el trastorn del son (Leppert et al., 2020; Tsai et al., 2020). L'exposició a maltractament impacta en el neurodesenvolupament, amb major probabilitat de presentar problemes socials, emocionals i estrès crònic amb problemes de regulació conductual i emocional (Anand et al., 2020). S'associa, a més, el maltractament amb dèficits cognitius (Raffington et al., 2018). Les mesures de HCC han estat utilitzades en estudis de maltractament i és important tenir en compte el maltractament com a potencial moderador de l'associació entre HCC i dèficits cognitius en TDAH (Pauli-Pott et al., 2023).

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

1. HIPÒTESIS

- 1.1. Hipòtesi principal 1
- 1.2. Hipòtesi principal 2
- 1.3. Hipòtesi secundària 3

2. OBJECTIUS

- 2.1. Objectiu principal 1
- 2.2. Objectiu principal 2
- 2.3. Objectiu secundari 3

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

1. HIPÒTESIS

1.1. Hipòtesi principal 1 (H1)

Els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) s'associaran al rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH, de manera que:

- H1.1. L'augment del nivell de prolactina, obtinguda a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associarà a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH, principalment en velocitat de processament.
- H1.2. Major nivell de cortisol en plasma i saliva, obtinguts a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associaran a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.
- H1.3. Les mesures de cortisol en saliva obtingudes a domicili, concretament la resposta del cortisol al despertar (CAR) atenuada i l'aplanament del pendent diürn del cortisol, s'associaran a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.
- H1.4. La major concentració de cortisol en cabell, obtingut a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associaran a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.

1.2. Hipòtesi principal 2 (H2)

Existeixen factors moderadors de l'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.

- H2.1. L'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH estarà moderada pel sexe.

H2.2. L'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH estarà moderada per l'exposició al maltractament infantil.

1.3. Hipòtesi secundària 3 (H3)

L'alteració dels biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) es relacionarà amb els símptomes cognitius i conductuals en adolescents amb TDAH.

2. OBJECTIUS

2.1. Objectiu principal 1

Estudiar la relació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.

2.2. Objectiu principal 2

Caracteritzar el possible efecte moderador del sexe i el maltractament en la relació entre els biomarcadors de l'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i la cognició en adolescents amb TDAH.

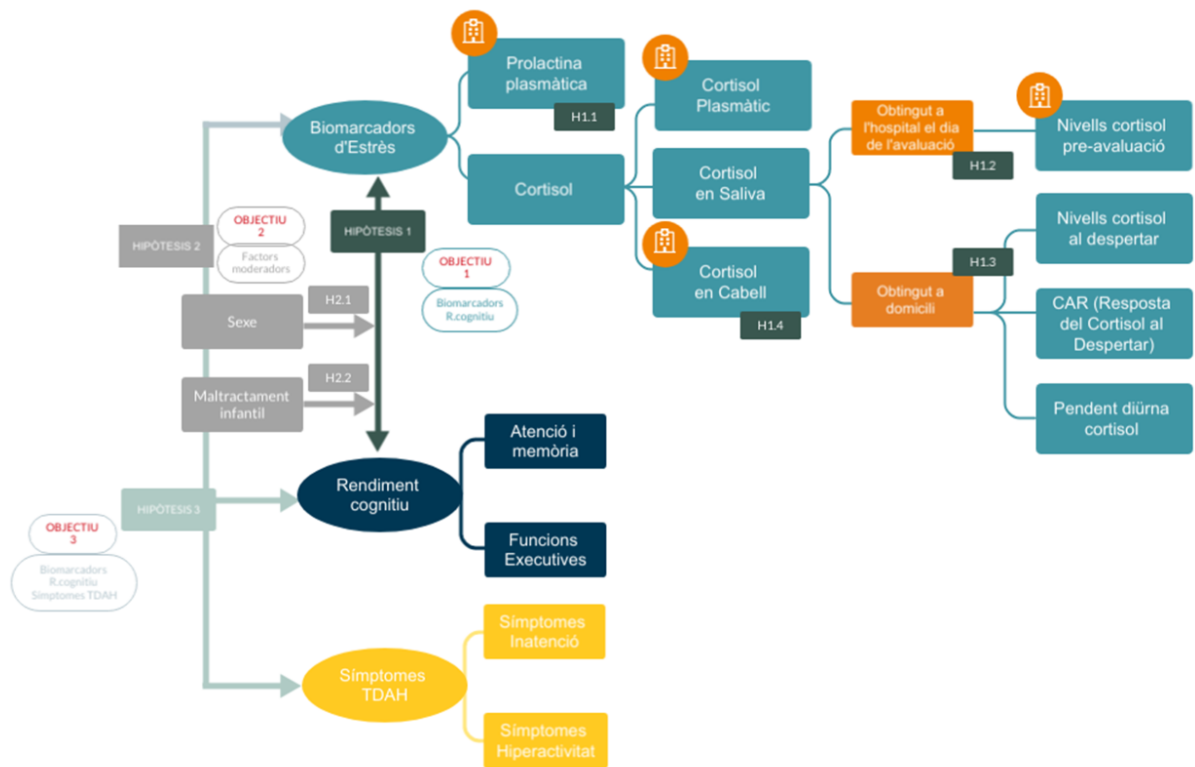
2.3. Objectiu secundari 3

Dur a terme una anàlisi exploratori dels biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) en els símptomes cognitius i conductuals en adolescents amb TDAH.

A continuació es presenten de manera gràfica les hipòtesis i objectius de la tesi doctoral (Figura 4).

Figura 4

Representació gràfica de les hipòtesis (H) i objectius segons les diferents mesures hormonals, els símptomes cognitius i conductuals de TDAH



MATERIAL I MÈTODES

1. Disseny metodològic
2. Context i participants
3. Avaluació clínica
4. Mesures hormonals
5. Procediment general
6. Anàlisi Variables
 - 6.1. Anàlisi Factorial Confirmatòria de les tasques cognitives de la CANTAB
 - 6.2. Transformació de variables i càlcul dels nivells d'hormones de l'eix HPA
 - 6.3. Anàlisi Univariant i Multivariant
 - 6.4. Càlcul de la mida mostral

MATERIAL I MÈTODES

1. Disseny metodològic

Es va realitzar un estudi transversal observacional i analític (metodologia emprada en ambdues publicacions, motiu de la tesi). Estudi transversal, donat que es va fer una recollida de dades en un espai de temps determinat. Així mateix, observacional analític donat que pretenia refutar les hipotètiques relacions plantejades entre determinats fenòmens estudiats.

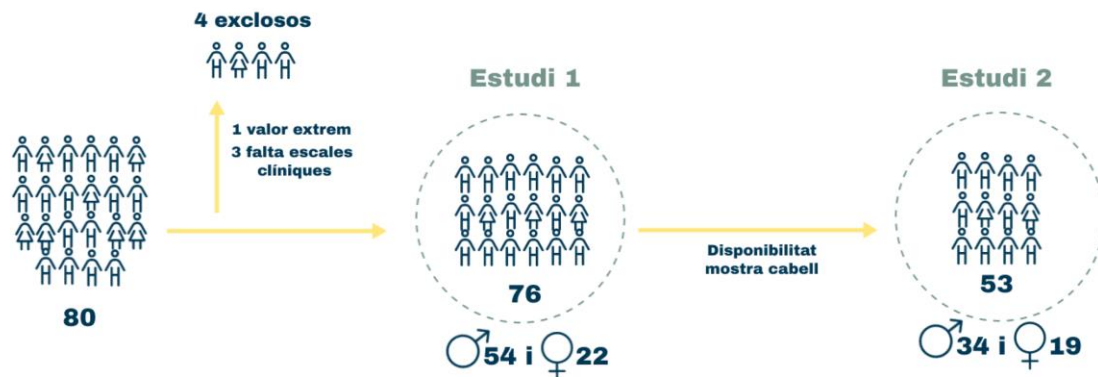
2. Context i participants

La Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell és un consorci públic de la Generalitat de Catalunya que gestiona diferents centres, entre els quals Salut Mental Parc Taulí. Aquest inclou l'atenció ambulatoria infantil i juvenil (CSMIJ), l'hospital de dia d'adolescents i l'hospitalització d'aguts infantil i juvenil. Concretament al Centre de Salut Mental Infanto-juvenil de la Corporació Sanitària Parc Taulí, s'atenia anualment entorn de 4000 infants i adolescents menors de 18 anys amb problemes de salut mental i les seves famílies. L'equip de professionals del CSMIJ que atenia aquests infants i joves estava format per 10 psiquiatres, 10 psicòlegs clínics, 1 infermera i 1 treballadora social. Al voltant de 1400 infants i adolescents del total d'atesos al CSMIJ, tenien diagnòstic de trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH), sent un dels diagnòstics més prevalent, un 25% dels quals eren adolescents entre 14 i 17 anys (s'atenia uns 350 adolescents amb TDAH/any).

Respecte a l'elegibilitat dels participants, com a criteris d'inclusió es va establir el ser adolescent de 14 a 17 anys, tenir un diagnòstic de TDAH, estar en seguiment al CSMIJ del Parc Taulí, disposar de les mostres i avaluacions proposades a l'estudi (descrits en l'apartat 3 i 4) i tenir el document d'assentiment i consentiment signats.

Com a criteris d'exclusió es va establir la presència de discapacitat Intel·lectual i/o altres trastorns del neurodesenvolupament (per exemple trastorn de l'espectre autista, síndrome alcohòlic fetal) i/o estar rebent tractament antipsicòtic (durant els darrers dos mesos) i/o malaltia neurològica (per exemple, epilèpsia, malaltia vascular o lesions ocupants d'espai) i/o retard del creixement (percentil ≤ 3) i/o trastorns endocrins (per exemple, hipotiroidisme, síndrome d'ovari poliquístic, prolactinoma o síndrome de Cushing) i/o estar rebent tractament amb glucocorticoides o anticonceptius (Taula 1). En relació amb l'estudi 2, havent complert els criteris d'inclusió i exclusió, es va afegir com a criteri d'exclusió no disposar de mostra suficient de cabell per a poder mesurar els nivells de cortisol en cabell.

En aquest estudi es van incloure 76 pacients (54 nois i 22 noies) de 14 a 17 anys amb diagnòstic de TDAH que acudien al CSMIJ de la Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell (Espanya) (context ambulatori). Tots els pacients complien els criteris diagnòstics per a TDAH segons el Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals (DSM-5). El diagnòstic de TDAH s'havia realitzat per psiquiatres o psicòlegs clínics experts en infància i adolescència seguint les recomanacions *Gold Standard*, que inclouen l'entrevista clínica amb pares o cuidadors i l'infant o adolescent, una bateria estructurada de proves neuropsicològiques, juntament amb informes dels professors (Faraone et al., 2021; Langevin et al., 2023). Del reclutament inicial de 80 pacients es van excloure 3 adolescents que no van completar les escales clíniques necessàries per a l'estudi 1 adolescent per valor extrem de cortisol. De la mostra total, per a l'estudi de cortisol en cabell es va obtenir mostra de cabell que permetia calcular la concentració de cortisol en cabell de 53 pacients (34 nois i 19 noies). A continuació es recull representació gràfica d'aquest reclutament de la mostra per ambdós estudis (figura 5).

Figura 5*Reclutament de la mostra de l'estudi 1 i l'estudi 2**Declaració ètica*

Tots els procediments es van portar a terme d'acord amb la Declaració de Hèlsinki. Es va obtenir l'aprovació ètica del Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica de l'Hospital Parc Taulí de Sabadell (2018526; codi CIR2017/012; Protocol versió 1.2 de gener 2018 i FIP/CI versió 1.3 d'abril de 2018). Després de la descripció completa de l'estudi als subjectes, es va obtenir el consentiment informat per escrit dels participants i els seus tutors. Tots els possibles candidats que es van negar a participar no es van veure perjudicats de cap manera per la seva decisió. Tota la informació proporcionada pels participants durant la investigació s'ha mantingut confidencial. Tota la informació es va anonimitzar. Ningun participant ha estat ni serà mencionat en els resultats de l'estudi. Les dades han estat protegides segons la *Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter Personal y el Real Decreto de desarrollo posterior*. Les dades personals formen part d'un fitxer responsabilitat del centre. D'acord amb el que estableix la legislació de protecció de dades, els participants podien exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades, dirigint-se al metge de l'estudi, de manera que cap dada nova seria afegida a la base de dades i si s'utilitzarien les que ja s'havien recollit (no va succeir que cap participant ho sol·licités).

3. Avaluació clínica

Les variables sociodemogràfiques (edat, sexe, nivell educatiu, estat civil progenitors i nombre de germans) i clíniques relacionades amb el TDAH (edat del diagnòstic, tractament farmacològic i psicològic, comorbiditats, i consum de substàncies, antecedents psiquiàtrics familiars) es van avaluar mitjançant entrevistes semiestructurades. El consum de tabac, cànnabis i alcohol es va registrar com cigarretes/dia, porros/dia i unitats estàndard/dia, respectivament. En el cas de les noies, també es va registrar la data de la menarquia i de l'última menstruació, així com ús d'anticonceptiu oral. En el cas dels pacients en tractament amb estimulants, la dosi d'estimulant es va recodificar com equivalents de metilfenidat (mg/dia), tal com va suggerir Matt Swenson (taula d'equivalències d'estimulants disponible a https://www.uacap.org/uploads/3/2/5/0/3250432/stimulant_equivalency.pdf).

Per a mesurar la severitat dels símptomes TDAH es va administrar l'escala de Valoració del TDAH, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder- Rating Scale (ADHD-RS)*. La versió espanyola va ser validada recentment per al seu ús amb nens i adolescents (Vallejo-Valdivielso et al., 2019). És una escala amb unes excel·lents propietats discriminants entre població clínica i no clínica. Escala autoaplicada per pares que inclou 18 ítems relacionats amb criteris diagnòstics de TDAH establerts per la classificació diagnòstica DSM-5. Es puntuen amb una escala tipus *Likert* de 0 a 3 punts (mai/quasi mai, a vegades, bastant sovint i quasi sempre). S'obté una puntuació total sumant totes les subpuntuacions. Aquesta puntuació també proporciona informació sobre dues subescales: inatenció (IA) o hiperactivitat-impulsivitat (HI) (Zhang et al., 2005).

La ADHD-RS va ser puntuada pel cuidador principal, generalment el progenitor que va acudir a la visita programada amb l'adolescent.

L'exposició a maltractament infantil es va avaluar mitjançant el *Cuestionario de Trauma Infantil (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ)* (Bernstein et al., 2003), que és un instrument autoinformat que inclou 28 ítems que puntuen en una escala *Likert* de cinc punts (1 = "mai" a 5 = "molt sovint"). La CTQ consta de cinc dimensions (abús emocional, físic i sexual, negligència emocional i física) amb subpuntuacions que van de 5 (sense història d'abús o negligència) a 25 (història








d'abús o negligència extrema). Aquesta avaluació proporciona una puntuació total de maltractament infantil sumant les cinc subpuntuacions. L'exposició al maltractament infantil es va determinar quan almenys una subescala de la CTQ va obtenir una puntuació igual o superior a la puntuació de tall de lleu a moderada (maltractament emocional ≥ 9 ; maltractament físic ≥ 8 ; abús sexual ≥ 6 ; negligència emocional ≥ 10 ; i negligència física ≥ 8) (Bernstein & Fink, 1998). Els equips de recerca en maltractament infantil consideren la CTQ un instrument per recollir de manera adequada l'exposició a maltractament en uns minuts i està validada amb alta fiabilitat test-retest (Teicher et al., 2022). La CTQ la van completar els adolescents.

L'avaluació cognitiva la van portar a terme membres de l'equip investigador amb experiència en avaluació neuropsicològica. En primer lloc, per descartar discapacitat intel·lectual, que com s'ha descrit anteriorment, era un criteri d'exclusió, es va realitzar una estimació de la capacitat intel·lectual amb dos tests, vocabulari i cubs, de l'Escala d'Intel·ligència de Weschler per a Nens (WISC-V), que és la prova *gold standard* per a l'avaluació de la capacitat intel·lectual (CI) (Kaufman et al., 2016). Es van seleccionar aquests dos tests, vocabulari i cubs, per ser les més utilitzades per estimar la capacitat intel·lectual i la seva durada aproximada va ser de 20 minuts.

A continuació, per a l'exploració del funcionament cognitiu de tots els pacients de l'estudi, es va utilitzar la Bateria Automatitzada de Proves Neuropsicològiques de Cambridge (Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery-CANTAB) (Fray & Robbins, 1996). És una de les bateries d'avaluació informatitzades més utilitzades, ja que representa avantatges respecte de les proves neuropsicològiques clíniques estandarditzades (administració senzilla amb poca necessitat d'entrenament i menor vulnerabilitat d'efecte d'avaluador i separa components mnemotècnics i estratègics de la memòria de treball entre altres) (Fried et al., 2019; Luciana, 2003). Seguint les recomanacions dels seus experts es va administrar la bateria de tests dirigida als dèficits nuclears del TDAH, incloent-hi 7 tests informatitzats i estandarditzats de la CANTAB, que es descriuen en la taula 2, a continuació.

Taula 1.

Descripció de les 7 tasques cognitives seleccionades de la bateria CANTAB

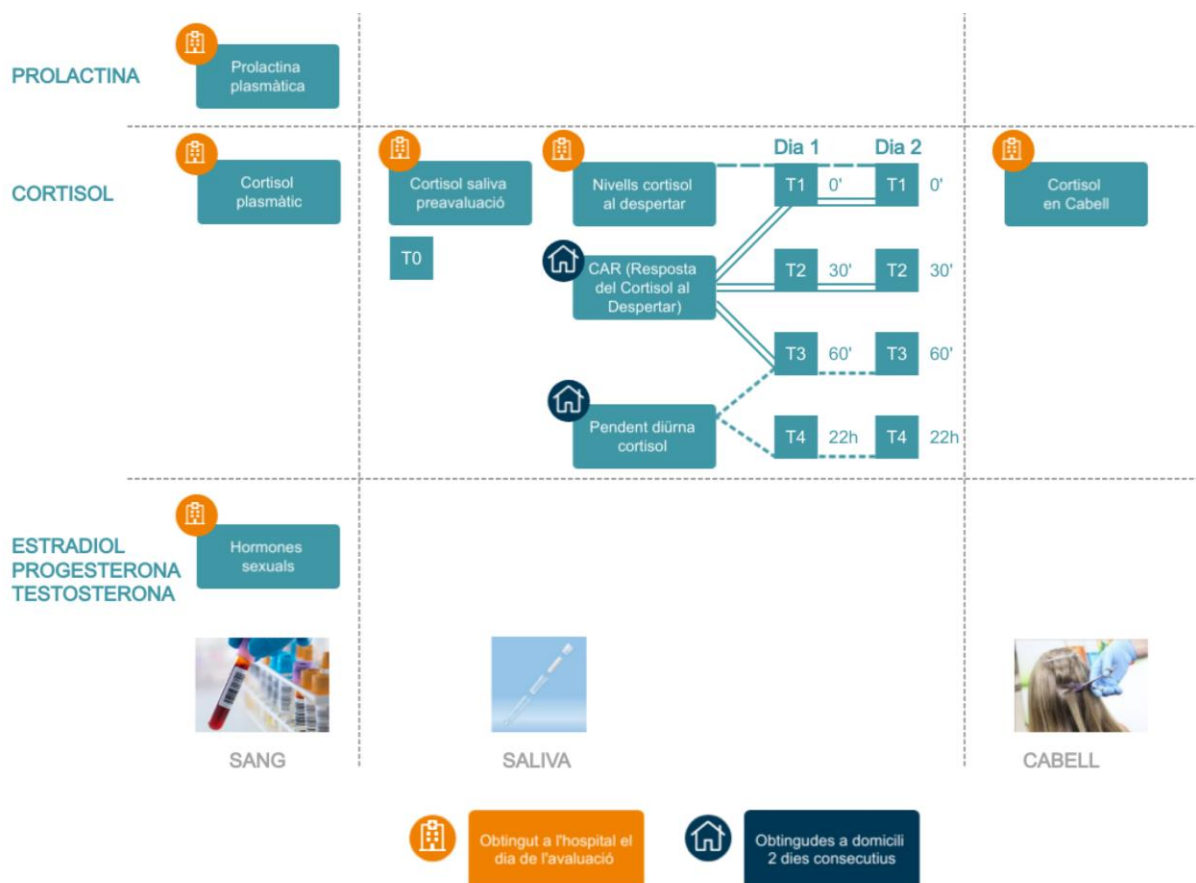
Test		Domini	Descripció	Outcomes	Durada	Imatge
Reaction time	RTI	Velocitat de resposta visomotora i processament	El participant ha de mantenir pulsant el botó inferior de la pantalla i quan apareix el punt groc en un dels cercles superiors, quan abans ha de deixar l'inferior i seleccionar dalt on apareix el punt. Per tant respon a un estímul visual d'entre un grup, només quan es combina amb un estímul discriminatiu.	Temps de reacció Temps de moviment Precisió de resposta Impulsivitat	3 minuts	
Multitasking Test	MTT	Capacitat d'inhibició d'informació irrellevant o confusora	El subjecte ha d'identificar els estímuls que apareixen en pantalla en funció d'una consigna de direcció que va canviant. La tasca es va complicant amb l'aparició d'estímuls incongruents que el subjecte ha d'ignorar.	Resultats d'encerts, Latència de resposta Interferència (<i>Similar a l'Stroop</i>)	8 minuts	
Rapid Visual Information Processing	RVP	Atenció sostinguda	En ordre pseudoaleatori apareixen dígets del 2 al 9. Es demana que detectin seqüències objectiu de dígets (per exemple, 3-5-7, 2-4-6). Quan veu la seqüència objectiu, ha de seleccionar el botó al centre de la pantalla el més ràpid possible.	Latència de resposta, Probabilitat falses alarmes, Sensibilitat	7 minuts	
Stop Signal Task	SST	Inhibició de resposta	S'ha de clicar la direcció que assenyalava la fletxa. Si escolta un xiulet no ha de fer aquesta resposta (inhibició). 1a part: 16 proves sense xiulet; 2a part: s'afegeix el xiulet davant el qual no ha de respondre direcció.	Errors de direcció, Proporció aturades amb èxit, Temps Reacció provesGo Temps reacció senyal d'aturada (SSRT).	14 minuts	
Spatial Working Memory	SWM	Memòria de treball, Funcions executives	S'ha de trobar una fitxa groga en cadascuna d'una sèrie de caselles i utilitzar-les per omplir una columna buida a la part dreta de la pantalla (seleccionant les caselles i utilitzant un procés d'eliminació).	Estratègia Errors memòria de treball	4-6 minuts	
Verbal Recognition Memory	VRM	Memòria verbal i aprenentatge	Es presenta un llistat de paraules que el subjecte ha d'evocar; posteriorment ha de discriminar-les contraposades a d'altres que actuen com a distractors. Després d'un aetona d'espera es repeteix el reconeixement.	Memòria evocada i de reconeixement, tant immediates com demorades.	6 minuts	
One Touch Stockings of Cambridge	OTS	Funcions executives (Organització, planificació i memòria de treball)	Es mostren 2 pantalles amb 3 boles de colors i caselles enumerades a la part inferior. Es mostra com moure les boles de la pantalla inferior per copiar el patró superior. Cada problema el participant ha de calcular mentalment quants moviments requereixen les solucions i seleccionar la casella de resposta.	Encerts en primer intent, Latència fins encert Latència de correcció (<i>Basat en torre de Londres</i>)	10 minuts	

4. Mesures hormonals

Les mesures hormonals d'estrès estudiades inclouen la prolactina plasmàtica i diferents mesures de cortisol (plasmàtic, en saliva i en cabell), obtingudes la majoria a l'hospital, excepte part de les mesures de cortisol en saliva que es van obtenir al domicili. A continuació, la figura 6 mostra gràficament les diferents mesures hormonals i l'obtenció d'aquesta.

Figura 6

Esquema de les mesures hormonals d'estrès obtingudes a l'hospital i a domicili



Mesures plasmàtiques (prolactina, cortisol i hormones sexuals)

Es va obtenir una mostra de sang en dejú del mateix matí de l'avaluació cognitiva entre les 8:00 h i les 8:30 h en condicions de repòs per a determinar els nivells plasmàtics no estimulats de prolactina i cortisol total, així com d'hormones sexuals (estradiol i progesterona en noies i testosterona en nois).

Es va indicar als participants que evitessin activitats extenuants (exercici físic) o l'estimulació mamària en les 12 h prèvies a la presa de la mostra de sang.

Les concentracions plasmàtiques de prolactina i cortisol es van mesurar mitjançant immunoassaig d'electroquimioluminiscència (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanya). La sensibilitat dels assajos va ser de 0,047 ng/ml per la prolactina i de 0,54 ng/ml per al cortisol, 5 pg/ml per l'estradiol, 0.030 ng/mL per la progesterona i 0.025 ng/mL per la testosterona. Els coeficients de variació intra-assaig i inter-assaig van ser inferiors al 6%.

Per a la correcta interpretació dels resultats relacionats amb les mesures d'hormones sexuals, a les noies se'ls va preguntar la data de l'última regla (DUR) i a tots els participants se'ls va recollir l'estadi de desenvolupament puberal segons l'Escala de Tanner (Tanner JM, 1962). Mitjançant aquesta escala es pot estimar visualment els canvis morfològics que s'observen als genitals externs, mamari i del pèl púbic. Aquesta escala, que està acceptada a nivell internacional, classifica el continu de desenvolupament puberal en 5 etapes successives que van de I a V. L'estadi I correspon a l'estat prepuberal, els estadis II-IV a pubertat en curs i l'estadi V a la pubertat finalitzada.

Mesures en saliva (cortisol)

Es va recollir saliva de tots els participants amb tubs *Salivette*® (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Alemanya). Es va obtenir una mostra de saliva el mateix dia de l'avaluació cognitiva (T0), abans de realitzar les tasques. Es va indicar als participants que recollissin vuit mostres de saliva a casa durant dos dies regulars consecutius, evitant les situacions estressants i l'activitat física intensa. No estava permès menjar, beure, fumar o rentar-se les dents 15 minuts abans de la recollida de cada mostra. Es va demanar als participants que recollissin les mostres durant els següents temps de mostreig: al despertar (T1 i T5), 30' post-despertar (T2 i T6), 60' post-despertar (T3 i T7), i a les 22h (T4 i T8). Tot i que no es va realitzar un seguiment objectiu dels temps de mostreig ni de l'hora de despertar, es va indicar al cuidador principal que supervisés la recollida de saliva. Es va recomanar a tots els participants que recollissin aquestes mostres en un dia regular i que permetessin

la recollida de les mostres (T1-T3 i T5-T7) abans de començar les activitats de l'Institut. Per tant, es va suggerir que la hora de despertar-se es fixés al menys 1h abans de començar les activitats de l'Institut.

Amb les mostres de cortisol en saliva dels dos dies consecutius, a més de la mesura de cortisol al despertar i del cortisol a la nit, es van poder calcular dues mesures dinàmiques del cortisol: la resposta del cortisol al despertar (CAR) (que es va calcular utilitzant l'àrea sota la corba respecte a l'increment del cortisol, incloent-hi T1, T2 i T3 per al càlcul del CAR del primer dia i T5, T6 i T7 per al CAR del segon dia) i el pendent diürn del cortisol (representa la davallada dels nivells de cortisol durant el dia i es va calcular utilitzant T3 i T4 per al primer dia i T7 i T8 per al segon dia).

La preparació de les mostres de saliva va incloure la centrifugació dels tubs *Salivette*® a 3000 rpm durant 5 min, es va alíquotar la saliva i es va congelar a -20 °C fins a l'assaig. Els nivells de cortisol salival es van determinar mitjançant un radioimmunoanàlisis (RIA) de doble anticòs. El RIA de cortisol va utilitzar Cortisol I125 (Cortisol-3-O-CMO-Histamina), amb una activitat específica de 10 µCi, com a traçador (MP Biomedicals, Eschwege, Hessen, Alemanya); cortisol sintètic (Sigma, Barcelona, Espanya) com a patró i un anticòs criat en conills contra Cortisol-3-O-Carboximetiloxima-BSA (K7348; MP Biomedicals, Eschwege, Hessen, Alemanya). El complex es va precipitar en un anticòs de cabra contra la IgG de conill (Sigma, Barcelona, Espanya). La dilució de les mostres va mostrar un bon paral·lelisme amb la corba estàndard, i la recuperació de les mostres enriquides va ser aproximadament del 100%. Totes les mostres que devien comparar-se estadísticament es van analitzar en el mateix assaig per evitar la variabilitat entre assaig. El coeficient mitjà de variació intra-assaig va ser del 7,9%. La sensibilitat del cortisol salival va ser de 0,08 ng/ml quan es van utilitzar mostres de 20-µl. Els resultats van mostrar una alta correlació ($r = 0,95$; $n = 40$) amb els obtinguts amb el kit d'immunoassaig enzimàtic de cortisol salival, anomenat, l'Expanded Range High Sensitivity Kit (ref 1-3002-5, Salimetrics, Regne Unit).

Mesures en cabell (cortisol)

Finalment, per obtenir mesura de nivells de cortisol en cabell, es van tallar flocs de cabells fins el més proper possible al cuir cabellut de la regió posterior del vèrtex del cap. Aquesta mesura es va poder obtenir en els pacients que l'allargada del cabell ho permetia i que estaven d'acord en l'obtenció d'aquesta mostra (53 pacients, dels quals 34 nois i 19 noies). D'aquests cabells del vèrtex del cap es va utilitzar el primer segment proximal de 3 cm per a la determinació del HCC, que es considera que reflecteix la secreció acumulada de cortisol durant els últims 3 mesos (Stalder et al., 2016).

La preparació de les mostres de cabell va incloure pesar 40 mg de cabell, rentat dues vegades amb 4 ml de 2-propanolol (SIGMA, Ref: 335639-2,5 L-M), realitzar 3 extraccions amb 1,6 ml de metanol (SIGMA, Ref: 34860-2,5 L-M) i l'evaporació del metanol en un Speed-Vac. Les mostres reconstituïdes amb tampó fosfat 0,1 M es van processar amb un kit de cortisol salival, enzimoimmunoassaig d'alta sensibilitat (Salimetrics, Ref: 1-3002-5, UK). El coeficient de variació intra-assaig va ser inferior al 7%, i el coeficient inter-assaig va ser de l'11%. La sensibilitat va ser de 0,028 µg/dl.

Taula 2

Resum de les mesures hormonals analitzades en els estudis

Estudi	Prolactina plasmàtica	Cortisol plasmàtic	Cortisol Saliva	Cortisol en cabell	Hormones sexuals
1	x	x	x		x
2			x	x	

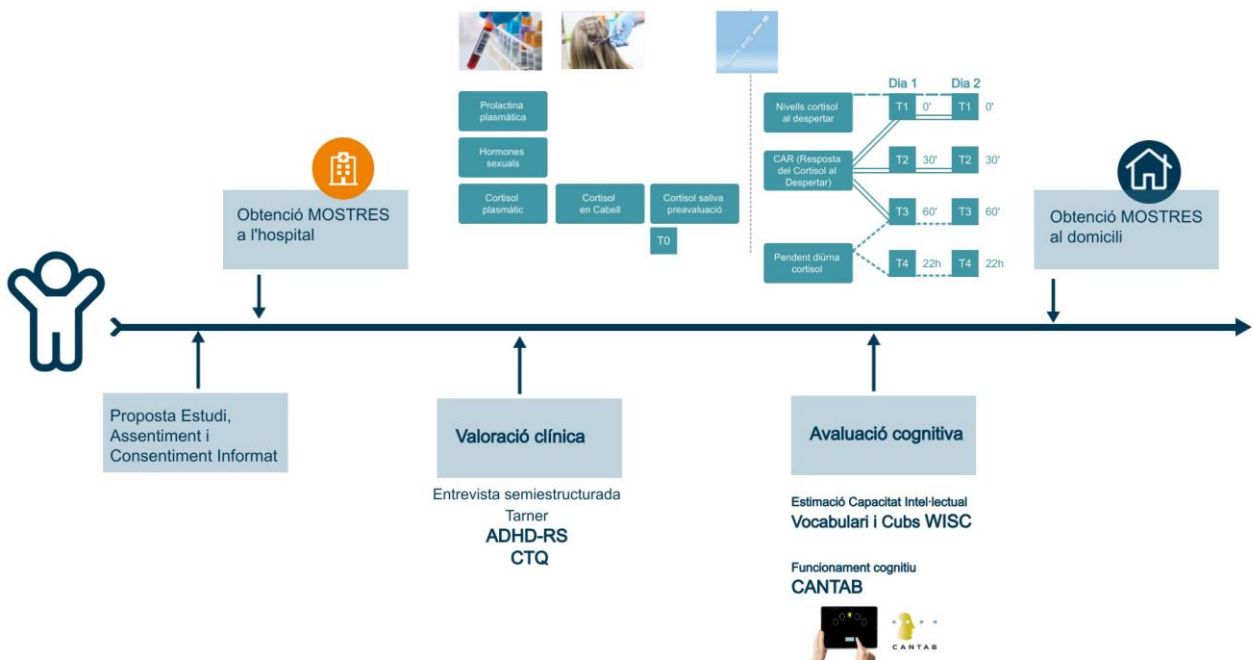
5. Procediment general

Els professionals de referència dels adolescents al CSMIJ, informaven dels pacients que podien complir els criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi. Els investigadors realitzaven una primera visita on informaven de l'estudi i es signava el consentiment informat. En cas d'acceptar es procedia el mateix dia, per tal de minimitzar el temps dedicat a l'estudi per part de pacients i família, a la recollida de mostra biològica i a l'avaluació (figura 7). L'infermer de l'equip s'encarregava de

l'obtenció i processament de les mostres (extracció de sang, *salivette* basal (T0) i cabell), així com de l'entrenament de les famílies per obtenir correctament les mostres de saliva a domicili (de les 8:00 h a les 8:30 h, abans de les avaluacions). L'avaluació la duien a terme les psicòlogues clíniques i les psiquiatres de l'equip investigador i la durada de l'avaluació clínica era d'entre 1h - 1h 30'. Totes les avaluacions es van realitzar durant el matí (entre les 8:30 h i les 10:30 h). En una segona visita, la setmana següent, es recollien els *salivettes* obtinguts al domicili (T1-T8) i es feia una devolució, a pacient i família, dels resultats de les escales i de l'anàlisi de sang.

Figura 7

Resum del procediment general de cada participant per l'obtenció de dades clíniques, hormonals i cognitives



6. Anàlisi de variables

6.1. Anàlisi Factorial Confirmatòria de les tasques cognitives de la CANTAB

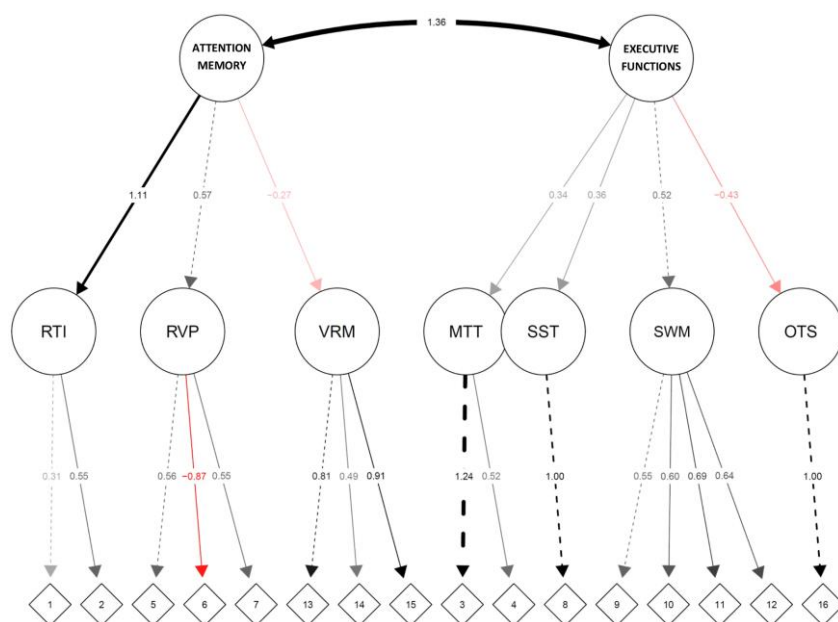
Donat que les 7 tasques de la CANTAB inclouen més d'una variable per als diferents dominis cognitius, vam utilitzar una anàlisi factorial confirmatòria (CFA)

per reduir el nombre de variables a 2 factors latents (atenció i memòria així com funcions executives) utilitzant un procediment similar al d'estudis previs a la literatura (Haring et al., 2015).

La anàlisi factorial confirmatòria (CFA) es va realitzar amb R fent ús del paquet Lavaan. Els resultats del CFA es mostren a la Figura 8. Totes les variables independents incloses en el model es descriuen a la Taula 4. Els paràmetres estadístics de la CFA van ser $\chi^2 = 237,7$ (graus de llibertat = 204, $p = 0,053$), índex d'ajust comparatiu (CFI) de 0,949, i error quadràtic mitjà d'aproximació (RMSEA) = 0,046 (interval de confiança del 90%: 0,000 a 0,070, $p = 0,580$). En resum, el FAC mostra un bon ajust, ja que el CFI és $> 0,90$ i el RMSEA és $< 0,050$. Les puntuacions factorials per a les dues variables latents (denominades atenció i memòria, així com funcions executives) es van extreure amb la funció *predict*. Aquests factors latents reflecteixen un pitjor rendiment cognitiu (les puntuacions més altes indiquen una pitjor cognició).

Figura 8

La Anàlisi Factorial Confirmatòria de les variables independents dels tests de la CANTAB (1–16), descrit en la Taula 3



Les covariances entre els factors latents no es mostren.

Abbreviations: RTI = Reaction Time, RVP = Rapid Visual Information Processing, VRM= Verbal Recognition Memory, MTT = Multitasking Test, SST= Stop Signal Task, SWM= Spatial Working Memory, OTS= One Touch Stockings of Cambridge. Ambdós variables latents (atenció/memòria i funcions executives) indiquen pitjor rendiment en les tasques cognitives.

S'adjunta a continuació la taula descriptiva de les variables de la CANTAB que van ser considerades en la anàlisi factorial confirmatòria, recollint-se el test, subtests, variables i significat del resultat (Taula 3, correspon a la taula suplementària TS1 utilitzada en ambdós estudis).

Taula 3

Descripció de les variables de la CANTAB considerades en la anàlisi factorial confirmatòria (CFA)

	nº † variable	Test	Variable	Meaning
RTI	1	RTIFMDMT	RTI Median Five-Choice Movement Time: The median time taken for a subject to release the response button and select the target stimulus after it flashed yellow on screen. Calculated across correct, assessed trials in which the stimulus could appear in any one of five locations. Measured in milliseconds.	higher scores indicate worse performance (ms)
	2	RTIFMDRT	RTI Median Five-Choice Reaction Time: The median duration it took for a subject to release the response button after the presentation of a target stimulus. Calculated across correct, assessed trials in which the stimulus could appear in any one of five locations. Measured in milliseconds.	higher scores indicate worse performance (ms)
MTT	3	MTTLMD	MTT Reaction latency (median): The median latency of response (from stimulus appearance to button press). Calculated across all correct, assessed trials.	higher scores indicate worse performance (ms)
	4	MTTMTCMD	MTT Multitasking cost (median): The difference between the median latency of response (from stimulus appearance to button press) during assessed blocks in which both rules are used versus assessed blocks in which only a single rule is used. Calculated by subtracting the median latency of response during single task block(s) from the median latency of response during multitasking block(s). A positive score indicates that the subject responds more slowly during multitasking blocks, and indicates a higher cost of managing multiple sources of information.	measure sense is complex_see description. Ms
RVP	5	RVPMDL	RVP Median Response Latency: The median response latency on trials where the subject responded correctly. Calculated across all assessed trials.	higher scores indicate worse performance (ms)
	6	RVPA	RVP A prime: is the signal detection measure of a subject's sensitivity to the target sequence (string of three numbers), regardless of response tendency (the expected range is 0.00 to 1.00; bad to good). In essence, this metric is a measure of how good the subject is at detecting target sequences.	higher scores indicate better performance
	7	RVPPFA	RVP Probability of False Alarm: The number of sequence presentations that were false alarms divided by the number of sequence presentations that were false alarms plus the number of sequence presentations that were correct rejections: (False Alarms ÷ (False Alarms + Correct Rejections))	higher scores indicate worse performance
SST	8	SSTSSRT	SST Stop Signal Reaction Time: The estimate of time where an individual can successfully inhibit their responses 50% of the time. This covert measurement is sampled from the length of time between the go stimulus and the stop stimulus at which the subject is able to successfully inhibit their response on 50% of the trials. We can infer that this is the time before which all actions become ballistic and the subject is no longer able to cancel their action selection.	higher scores indicate worse performance (ms)
SWM	9	SWMBE4	SWM Between errors 4 boxes: The number of times a subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 4 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	10	SWMBE6	SWM Between errors 6 boxes: The number of times the subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 6 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	11	SWMBE8	SWM Between errors 8 boxes: The number of times the subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 8 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	12	SWMS	SWM Strategy (6-8 boxes): The number of times a subject begins a new search pattern from the same box they started with previously. If they always begin a search from the same starting point we infer that the subject is employing a planned strategy for finding the tokens. Therefore a low score indicates high strategy use (1 = they always begin the search from the same box), a high score indicates that they are beginning their searches from many different boxes. Calculated across assessed trials with 6 tokens or more.	higher scores indicate worse performance
VRM	13	VRMDRTC	VRM Delayed Recognition: Total Correct: The total number of target words that the subject correctly recognises in the delayed recognition phase, plus the total number of distractor words that the subject correctly rejects.	higher scores indicate better performance
	14	VRMFRDS	VRM Free Recall: Distinct Stimuli: The total number of distinct words that are correctly recalled from the presentation phase by the subject during the immediate free recall stage.	higher scores indicate better performance
	15	VRMIRTC	VRM Immediate Recognition: Total Correct: The total number of target words that the subject correctly recognises, plus the total number of distractor words that the subject correctly rejects.	higher scores indicate better performance
OTS	16	OTSPSFC	OTS Problems Solved on First Choice: The total number of assessed trials where the subject chose the correct answer on their first attempt. Calculated across all assessed trials.	higher scores indicate better performance

†Els números de variable corresponen a l'anàlisi factorial confirmatòria (Figura 8).

Abreviatures: RTI= Reaction Time, MTT= Multitasking Test, RVP=Rapid Visual Information Processing, SST= Stop Signal Task, SWM= Spatial Working Memory, VRM= Verbal Recognition Memory, OTS= One Touch Stockings of Cambridge.

6.2. Transformació de variables i càlcul dels nivells d'hormones de l'eix HPA

Les concentracions de cortisol, també les de cabell, es van transformar per aproximar-se a una distribució normal com suggereixen les guies de consens d'experts recents (Stalder et al., 2016). Es va utilitzar una transformació de potència $X' = (X^{0,26} - 1) / 0,26$. Els nivells de prolactina es van transformar logarítmicament (ln) per reduir l'asimetria. Per les concentracions de cortisol que es van mesurar durant dos dies consecutius (T1 a T4), es va calcular el valor mitjà per cada punt temporal emprant ambdós dies de mostreig. El CAR es va calcular fent ús de l'àrea sota la corba respecta l'increment derivat de la fórmula trapezoidal (Pruessner et al., 2003). El ritme diürn de cortisol en saliva es va calcular com el pendent entre les concentracions de cortisol al despertar (T1) i a les 22 h (T4).

6.3. Anàlisi Estadística Univariant i Multivariant

Per portar a terme les anàlisis estadístiques s'ha utilitzat el programa SPSS versió 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE.UU.).

En el primer estudi, es va fer ús de proves de Chi-quadrat i proves T per comparar dades categòriques i contínues, respectivament, entre grups en funció del maltractament infantil. Es va considerar que un valor $p < 0,05$ (bilateral) indicava diferències significatives.

També ens vam proposar explorar si existien diferències en les mesures de l'eix HPA entre les fases del cicle menstrual (fase fol·licular vs. fase lútea) en les noies. Tot i que el moment de l'ovulació no es va determinar amb mesures hormonals o de temperatura en el nostre estudi, utilitzem un mètode similar per inferir les fases del cicle menstrual com en estudis anteriors (Labad et al., 2018). Calculem la diferència (en dies) entre les dates de l'última menstruació i l'avaluació de l'eix HPA i separem a totes les participants femenines en dos grups: 1) fase menstrual primerenca (0-7 dies després de la menstruació) i 2) fase menstrual tardana (>14

dies després de la menstruació). Aquests grups reflecteixen indirectament les fases fol·licular (fase menstrual primerenca) i lútea (fase menstrual tardana).

Es van utilitzar anàlisis de regressió lineal múltiple per explorar l'associació entre les mesures relacionades amb l'estrès i les tasques cognitives o la gravetat del TDAH. Primer es van realitzar els anàlisis de regressió lineal múltiple independents (anàlisis separats pels factors cognitius i la puntuació de l'ADHD-RS com a variable dependent) en tots els participants ($n = 76$). Vam considerar dos tipus d'anàlisis basades en mesures relacionades amb l'estrès: 1) mesures obtingudes a l'hospital (nivells matutins de prolactina i cortisol salival) el mateix dia de l'avaluació cognitiva i 2) mesures d'hormones de l'eix HPA salival obtingudes a domicili durant dos dies consecutius (CAR i pendent diürn del cortisol). Donat que els nivells de cortisol total i cortisol salival recollits a l'hospital estaven altament correlacionats ($r = 0.858$, $df = 75$, $p < 0.001$), vam decidir incloure només el nivell de cortisol en saliva (però no el nivell de cortisol plasmàtic) en l'anàlisi de regressió lineal múltiple per evitar problemes de multicol·linealitat i perquè el nivell de cortisol salival reflecteix el nivell de cortisol lliure millor que el nivell de cortisol total plasmàtic (Blair et al., 2017). Totes les anàlisis de regressió lineal múltiple es van ajustar per sexe femení, puntuació total del ADHD-RS i puntuació total del CTQ. Es van comprovar les possibles interaccions entre el sexe i les hormones relacionades amb l'estrès (una interacció per cada nivell hormonal de l'eix HPA o nivell de prolactina) i entre el CTQ i el nivell hormonal relacionat amb l'estrès (una interacció per cada nivell hormonal de l'eix HPA o nivell de prolactina). Totes les interaccions significatives es van incloure en l'equació final com un mètode per passos. Pel que fa a la correcció per comparacions múltiples, vam afegir varis anàlisis exploratoris i no vam ajustar per comparacions múltiples en aquests anàlisi (Bender & Lange, 2001). Tot i això, com la hipòtesi principal a provar (relació entre les hormones relacionades amb l'estrès a l'hospital i el funcionament cognitiu) tenia dos resultats diferents que es van analitzar amb dues equacions de regressió lineal múltiple separades, amb la finalitat d'ajustar el nivell de significació per provar dos criteris de valoració coprimaris i protegir la taxa general d'error tipus I, vam utilitzar l'enfoc d'error tipus I mitjà recomanat per Chuang-Stein et al. (Chuang-Stein et al., 2007). En resum, per dos resultats coprimaris que estan altament correlacionats (en el nostra estudi

la correlació entre l'atenció/memòria i les funcions executives va ser de 0,78), el nivell de significació ajustat va ser de 0,032. Per tant, els valors $p < 0,032$ per aquestes anàlisi es van considerar significatius.

En el segon estudi, les anàlisis relacionades amb els nivells de cortisol en cabell, dels pacients que disposàvem de mostra de cabells suficients per a poder mesurar els nivells no disposàvem de puntuació en la CTQ en un i en l'altre no disposàvem de puntuació en la ADHD-RS. Per explorar si existien diferències significatives per sexe o en les puntuacions de la ADHD-RS o de la CTQ en els pacients sense mostra de cabell de la totalitat de la mostra original, vam comparar les 2 submostres (la submostra amb mostra de cabell i la submostra de pacients sense mostra de cabell).

Es van utilitzar proves de Chi-quadrat i proves T per comparar dades categòriques i contínues, respectivament, entre grups en funció del sexe. Es va considerar que un valor $p < 0,05$ (bilateral) indicava diferències significatives. Ambdós tests es van utilitzar per explorar diferències de sexe en variables clíniques i hormonals. La selecció de variables utilitzades en l'anàlisi multivariant (regressió lineal múltiple) no es va basar en l'anàlisi univariant, donat que es van escollir aquestes variables a priori en funció de la rellevància clínica.

Es va utilitzar anàlisi de regressió lineal múltiple per explorar l'associació entre els HCC i el rendiment cognitiu o la gravetat del TDAH. Totes les anàlisis de regressió lineal múltiple es van ajustar en funció del sexe femení, la puntuació total del ADHD-RS i la puntuació total del CTQ total. Es van provar dues potencials interaccions: entre el sexe i HCC i entre la puntuació total de la CTQ i HCC. Per cada regressió, si hi havia una interacció significativa, es va mantenir en el model final. Les interaccions no significatives no es van incloure en l'equació final, donat que no és necessari incloure les interaccions no significatives en les anàlisis de regressió (Beck & Bliwise, 2014). Els valors perduts en la regressió lineal múltiple es van tractar amb el "*listwise procedure*", de manera que els pacients amb valors perduts es van excloure de l'anàlisi. Els principals anàlisis de regressió lineal múltiple van incloure la puntuació total de la CTQ com a variable principal del maltractament

infantil. Així i tot, com la CTQ té 5 subescales (abús emocional, abús físic, abús sexual, negligència emocional i negligència física), vam repetir les anàlisis exploratòries per cada subescala del CTQ. Es van repetir les anàlisis exploratòries per cada subescala de la CTQ. Es van dur a terme les anàlisis de regressió lineal múltiple independents per cada dimensió de la CTQ i per cada resultat (els dos factors cognitius i les dues subescales de la ADHD-RS). No es van incloure totes les subescales de la CTQ en la mateixa regressió per evitar problemes de col·linealitat.

6.4. Càlcul mida mostral

Finalment, el càlcul de la mostra es va realitzar amb el software G Power 3.1.9.4. Es va considerar realitzar una regressió lineal múltiple amb 6 predictors, amb un error alfa de 0.05, un error beta 0.2 (potència estadística del 80%), per a detectar una mida de l'efecte $f^2 = 0.2$ (efecte moderat), la mida mostral necessària era de 75 pacients.

RESULTATS

1. Estudi 1. Stress related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: effect of childhood maltreatment
 - 1.1 Referència
 - 1.2 Resum
2. Estudi 2. Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD
 - 1.3 Referència
 - 1.4 Resum
3. Resum dels principals resultats d'ambdós estudis

RESULTATS

1. Estudi 1. Stress related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: effect of childhood maltreatment*

1.1. Referència

Llorens M, Barba M, Torralbas J, Nadal R, Armario A, Gagliano H, Betriu M, Urraca L, Pujol S, Montalvo I, Gracia R, Giménez-Palop O, Palao D, Pàmias M, Labad J. Stress-related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: Effect of childhood maltreatment. *J Psychiatr Res.* 2022 May;149: 217-225. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.02.041. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35287052.

1.2. Resum

Objectiu: El nostre estudi pretenia explorar si les hormones relacionades amb l'estrès (el cortisol i la prolactina) s'associen amb un funcionament cognitiu més pobre en adolescents amb TDAH i provar-ne el potencial efecte moderador del maltractament infantil.

Mètode: Es van estudiar setanta-sis adolescents amb TDAH. Es va administrar l'escala de valoració del TDAH (ADHD-RS) i el Qüestionari de trauma infantil (CTQ). Es van administrar 7 tasques cognitives de la bateria CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated), identificant-se dos factors cognitius (atenció i memòria i funcions executives) mitjançant anàlisi factorial confirmatòria.

Amb relació a l'estrès, els nivells hormonals es van avaluar a la clínica (prolactina plasmàtica i nivells de cortisol plasmàtic i en salival) abans de les proves cognitives i al domicili durant dos dies consecutius (cortisol en saliva al despertar, resposta del cortisol al despertar (CAR) i pendent diürn de cortisol). Es van dur a terme anàlisis de regressió lineal múltiple per explorar l'associació entre els nivells hormonals i la gravetat del TDAH o el funcionament cognitiu, ajustant per sexe i maltractament infantil.

RESULTATS

Resultats: Pel que fa a les mesures hormonals obtingudes a l'hospital, el sexe femení va moderar la relació entre els nivells de cortisol en saliva i el funcionament executiu, mentre que el maltractament infantil va moderar el relació entre els nivells de cortisol en saliva i els símptomes d'inatenció dels pacients amb TDAH. Els nivells de prolactina no es van associar amb el funcionament cognitiu ni la gravetat del TDAH.

Pel que fa a les mesures de l'eix HPA obtingudes a domicili, els nivells de cortisol més baixos al despertar s'associaven a pitjor rendiment en atenció i memòria. Ni el CAR ni el pendent diürn de cortisol s'associaven amb el funcionament cognitiu o la gravetat del TDAH.

Conclusions: El nostre estudi suggereix que els nivells hormonals de l'eix HPA estan associats amb la gravetat dels símptomes cognitius i la inatenció en adolescents amb TDAH i que el maltractament infantil i el sexe exerceixen diferents efectes moderadors, depenent del tipus de símptoma.

Article complet en l'annex 1.

*(Article no *open acces* però amb permís com autora d'*Elsevier journal* per incloure l'article en el document de tesis)

2. Estudi 2. Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD

2.1. Referència

Llorens M, Barba M, Torralbas-Ortega J, Nadal R, Armario A, Gagliano H, Urraca L, Pujol S, Montalvo I, Gracia R, Polo D, González-Riesco L, Matalí JL, Palao D, Pàmias M, Labad J. Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD. *Eur J Psychotraumatol.* 2023;14(2):2281752. doi: 10.1080/20008066.2023.2281752. Epub 2023 Nov 21. PMID: 38154075.

2.2. Resum

Objectiu: El nostre estudi va tenir com a objectiu explorar si la concentració de cortisol en cabell (HCC), una mesura de producció de cortisol a llarg termini, s'associa amb un pitjor funcionament cognitiu en adolescents amb TDAH. A més, vam intentar provar els possibles efectes moderadors del sexe i el maltractament infantil.

Mètode: En aquest estudi transversal, es van estudiar cinquanta-tres adolescents amb TDAH. Es van administrar l'escala de qualificació del TDAH (ADHD-RS) i el qüestionari de trauma infantil (CTQ). Es van administrar set tasques cognitives de la Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) i es van identificar dos factors cognitius (atenció i memòria i funcionament executiu) mitjançant l'anàlisi factorial confirmatòria. Es va obtenir una mostra de cabell de 3 cm de la regió del vèrtex posterior del cap. Els HCC es van determinar mitjançant un kit d'immunoassaig enzimàtic d'alta sensibilitat. Es van utilitzar anàlisis de regressió lineal múltiple per explorar l'associació entre els HCC i el rendiment cognitiu o la gravetat del TDAH, ajustant pel sexe, el maltractament infantil i la puntuació total del ADHD-RS.

Resultats: El sexe va moderar la relació entre els HCC i les puntuacions de l'anàlisi factorial confirmatòria d'atenció/memòria (CFA), amb un millor rendiment en els nois

RESULTATS

amb HCC més alts. Els HCC no es van associar amb el funcionament executiu ni els símptomes del TDAH. El maltractament infantil es va associar amb símptomes d'inatenció en adolescents amb TDAH.

Conclusions: El nostre estudi suggereix que els HCC s'associen positivament amb el rendiment de l'atenció i la memòria en adolescents amb TDAH, amb un efecte moderador del sexe (la relació és més forta en els nois).

Article complet en l'annex 2.

3. Resum dels principals resultats d'ambdós estudis

S'exposen els resultats d'ambdós estudis i, per tant, globals de la tesi doctoral en la taula 5 i fraccionat per hipòtesis (H) en les taules 6 (H1), 7 (H2) i 8 (H3). A continuació s'exposen alguns resultats no directament vinculats a hipòtesi, però rellevants perquè són explicatius.

El nivell de prolactina plasmàtica es va correlacionar amb el nivell de cortisol plasmàtic ($r = 0,469$, $df = 75$, $p < 0,001$) i el nivell de cortisol salival mesurat a l'hospital ($r = 0,463$, $df = 75$, $p < 0,001$). El nivell de cortisol plasmàtic estava altament correlacionat amb aquest nivell de cortisol salival ($r = 0,858$, $df = 75$, $p < 0,001$).

La correlació entre el nivell de cortisol salival durant dos dies consecutius va ser moderada per tots els punts temporals de mesura: cortisol al despertar ($r = 0,484$, $df = 74$, $p < 0,001$), cortisol 30' post-despertar ($r = 0,404$, $df = 74$, $p < 0,001$), 60' post-despertar ($r = 0,559$, $df = 74$, $p < 0,001$) i cortisol vespertí a les 22 h ($r = 0,461$, $df = 71$, $p < 0,001$).

En relació amb les fases del cicle menstrual, 12 adolescents es trobaven en la fase fol·licular, 7 en la fase lúcia i en 3 no teníem dades sobre la data de l'última regla o tenien cicles mensuals irregulars que no permetien classificar la fase del cicle menstrual. No es van trobar diferències en cap mesura de l'eix HPA ni en les concentracions de prolactina entre les que estaven en la fase menstrual primerenca i les que estaven en la fase menstrual tardana.

En relació amb les mesures del cortisol en cabell, no vam trobar diferències significatives entre sexes en la concentració de cortisol en cabell (nois: 4.44 ± 1.9 ; noies: 4.45 ± 2.33 , $p = 0.748$). Tampoc es van trobar diferències significatives en les puntuacions de l'ADHD-RS i la puntuació de la CTQ de la submostra de pacients dels quals vam poder obtenir cabell, respecta la submostra en la qual no disposàvem de mostra de cabell.

TAULA 5.

Resum global dels resultats

Hipòtesis		Resultats	Estudi
H1.	Els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) s'associaran amb el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	Existeix una associació entre els biomarcadors d'estrès i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	1 i 2
H1.1	L'augment del nivell de prolactina, obtinguda a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associarà a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	Els nivells de prolactina plasmàtica, obtinguts a l'hospital el dia de l'avaluació, no es van associar amb el rendiment cognitiu.	1
H1.2.	Major nivell de cortisol en plasma i saliva, obtinguts a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associaran a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	El nivell més alt de cortisol en saliva, obtingut a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associava a pitjor rendiment en funcions executives (relació oposada en nois) ($\beta = 1.461$, $p = 0.023$) (efecte moderador del sexe i alta correlació amb cortisol plasmàtic)	1
H1.3.	Les mesures de cortisol en saliva, obtingudes a domicili, concretament l'aplanament del CAR i l'augment de nivells de cortisol durant el dia, s'associaran a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	En relació amb les mesures de cortisol en saliva obtingudes al domicili, menor nivell de cortisol al despertar es va associar amb pitjor rendiment en atenció i memòria ($\beta = -0.398$, $p = 0.035$). Per contra, el CAR i el pendent diürn de cortisol, no es van associar amb el rendiment cognitiu dels adolescents amb TDAH.	1
H1.4.	La major concentració de cortisol en cabell s'associarà a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	Menor concentració de HCC s'associava a un rendiment més baix en les tasques d'atenció i memòria, sent aquest efecte més pronunciat en els nois ($\beta = -0,5$, $p = 0.012$).	2
H2.	Existeixen factors moderadors de l'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	El sexe moderava la relació entre algunes de les mesures de l'eix HPA i el rendiment cognitiu en adolescents.	1 i 2
H2.1.	L'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH estarà moderada pel sexe.	El sexe moderava la relació entre el cortisol en saliva (mesurat a l'hospital el dia de l'avaluació) i el rendiment cognitiu (funcions executives) ($\beta = 1.461$, $p = 0.023$). Les noies amb major concentració de cortisol en saliva rendien pitjor en funcions executives.	1
		El sexe moderava l'associació positiva entre les concentracions de HCC i el rendiment en atenció i memòria, sent aquesta relació més pronunciada en els nois ($\beta = 0.963$, $p = 0.045$).	2
H2.2.	L'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH estarà moderada per l'exposició al maltractament.	El maltractament no moderava la relació entre les mesures de l'eix HPA i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH	1 i 2
H3.	L'alteració dels biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) es relacionarà amb els símptomes cognitius i conductuals en adolescents amb TDAH.	En l'anàlisi exploratori vam trobar relació entre l'alteració dels biomarcadors d'estrès i els símptomes cognitius i conductuals de TDAH.	1 i 2
		Els nivells de prolactina plasmàtica, obtinguts a l'hospital, no estaven associats amb el rendiment cognitiu o la gravetat del TDAH en la nostra mostra.	1
		El maltractament infantil es va associar amb la severitat dels símptomes d'inatenció (E1: $\beta = -0,766$, $p = 0.043$; E2: $\beta = 0.30$, $p = 0.033$)	1
		L'anàlisi exploratòria de les 5 dimensions de maltractament de la CTQ només l'abús sexual estava associat tant a símptomes d'inatenció com a símptomes d'hiperactivitat.	2

TAULA 6

Resum dels principals resultats obtinguts relacionats amb la hipòtesis 1

Hipòtesis		Taula				Resultats	Estudi	
H1.	Els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) s'associaran amb el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.					Els biomarcadors d'estrès s'associaven al rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	1 i 2	
H1.1	L'augment del nivell de prolactina, obtinguda a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associarà a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	Attention and memory		Executive functioning		Els nivells de prolactina plasmàtica, obtinguts a l'hospital el dia de l'avaluació, no es van associar amb el rendiment cognitiu.	1	
		β	p	β	p			
	Prolactin	0.130	0.358	0.032	0.825			
H1.2.	Major nivell de cortisol en plasma i saliva, obtinguts a l'hospital el dia de l'avaluació, s'associaran a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	Attention and memory		Executive functioning		El nivell més alt de cortisol en saliva, obtingut a l'hospital el dia de la prova, s'associava a pitjor rendiment en funcions executives (i relació oposada en nois) ($\beta= 1.461$, $p=0.023$) (efecte moderador del sexe i amb alta correlació amb cortisol plasmàtic)	1	
		β	p	β	p			
		Salivary cortisol	-0.199	0.126	-0.201			0.186
	FemSex x Salivary cortisol			1.461	0.023			
H1.3.	Les mesures de cortisol en saliva, obtingudes a domicili, concretament l'aplanament del CAR i l'augment de nivells de cortisol durant el dia, s'associaran a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	Attention and memory		Executive functioning		En relació amb les mesures de cortisol en saliva obtingudes al domicili, menor nivell de cortisol al despertar es va associar amb pitjor rendiment en atenció i memòria ($\beta= -0.398$, $p= 0.035$). Per contra, el CAR i el pendent diürn de cortisol, no es van associar amb el rendiment cognitiu dels adolescents amb TDAH.	1	
		β	p	β	p			
		Cortisol at awakening	-0.398	0.035	-0.205			0.287
		CAR	-0.080	0.616	0.094			0.569
	Cortisol diurnal slope	-0.379	0.058	-0.365	0.076			
H1.4.	La major concentració de cortisol en cabell s'associarà a pitjor rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.	Attention and memory		Executive functioning		La menor concentració de HCC s'associava a un rendiment més baix en les tasques d'atenció i memòria, sent aquest efecte més pronunciat en els nois ($\beta= -0,5$, $p= 0.012$).	2	
		β	p	β	p			
		HCC	-0.495	0.012	-0.105			0.479
	Sex x HCC	0.963	0.045					

Abreviatures: FemSex x salivary cortisol: Interacció sexe femení i cortisol salivar; CAR: Resposta del cortisol al despertar; HCC: concentració de cortisol en cabell; Sex x HCC: Interacció sexe femení i HCC

TAULA 7

Resum dels principals resultats obtinguts relacionats amb les hipòtesis 2

Hipòtesis		Taula				Resultats	Estudi
H2.	Existeixen factors moderadors de l'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.					El sexe moderava la relació entre algunes de les mesures de l'eix HPA i el rendiment cognitiu en adolescents.	1 i 2
H2.1.	L'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH estarà moderada pel sexe.	Attention and memory		Executive functioning		El sexe moderava la relació entre el cortisol en saliva (mesurat a l'hospital el dia de l'avaluació) i el rendiment cognitiu (funcions executives) ($\beta=1.461$, $p=0.023$). Les noies amb major concentració de cortisol en saliva rendien pitjor en funcions executives.	1
		β	p	β	p		
		Salivary cortisol	-0.199	0.126	-0.201	0.186	
		Female sex	0.042	0.740	-1.435	0.020	
		FemSex x Salivary cortisol			1.461	0.023	
H2.1.		Attention and memory		Executive functioning		El sexe moderava l'associació positiva entre les concentracions de HCC i el rendiment en atenció i memòria, sent aquesta relació més pronunciada en els nois ($\beta=0.963$, $p=0.045$).	2
		β	p	β	p		
		HCC	-0.495	0.012	-0.105	0.479	
		Female sex	-0.897	0.053	-0.066	0.653	
		Sex x HCC	0.963	0.045			
H2.2.	L'associació entre els biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH estarà moderada per l'exposició al maltractament.	Attention and memory		Executive functioning		El maltractament no moderava la relació entre les mesures de l'eix HPA i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH	1 i 2
		β	p	β	p		
		CTQ total score (Prol/SalCortisol)	-0.039	0.740	-0.048	0.686	
		CTQ total score (CAR/Slope)	-0.067	0.567	-0.106	0.378	
		CTQ total score (HCC)	0.031	0.825	-0.043	0.777	
		Int.CTQxSalCortisol					

Abreviatures: Fem sex: sexe femení; FemSex x salivary cortisol: Interacció sexe femení i cortisol salival; Sex x HCC: Interacció sexe femení i cortisol en cabell; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; Prol: Prolactina; SalCortisol: Cortisol salival; CAR: Resposta del Cortisol al Despertar; HCC: concentració de cortisol en cabell; Int.CTQxSalCortisol; Interacció CTQ i cortisol salival.

TAULA 8

Resum dels principals resultats obtinguts relacionats amb les hipòtesis 3

Hipòtesis		Taula				Resultats	Estudi	
H3.	L'alteració dels biomarcadors d'estrès (nivells de cortisol i prolactina) es relacionarà amb els símptomes cognitius i conductuals en adolescents amb TDAH.					En l'anàlisi exploratòria vam trobar relació entre l'alteració dels biomarcadors d'estrès i els símptomes cognitius i conductuals de TDAH.	1 i 2	
		ADHD-RS Inattention		ADHD-RS Hiperactivity		Els nivells de prolactina plasmàtica, obtinguts a l'hospital el dia de l'avaluació, no estaven associats amb el rendiment cognitiu o la gravetat del TDAH en la nostra mostra.	1	
		β	p	β	p			
		Prolactin	0.130	0.358	0.032	0.825		
		ADHD-RS Inattention		ADHD-RS Hiperactivity		El maltractament infantil moderava la relació entre cortisol en saliva i els símptomes d'inatenció ($\beta=1.310$, $p=0.009$). Els adolescents que havien patit maltractament infantil, com major era la concentració de cortisol més símptomes d'inatenció presentaven.	1	
		β	p	β	p			
Int. CTQ x SalCortisol	1.310	0.009						
ADHD-RS Inattention		ADHD-RS Hyperactivity		El maltractament infantil s'associava amb la severitat dels símptomes d'inatenció (E1: $\beta=-0.766$, $p=0.043$; E2: $\beta=0.30$, $p=0.033$).	2			
β	p	β	p					
CTQ (SalCort)	-0.766	0.043	0.063	0.593				
CTQ (HCC)	0.303	0.033	0.075	0.610				
ADHD-RS Inattention		ADHD-RS Hiperactivity		L'anàlisi exploratori de les 5 dimensions de maltractament de la CTQ només l'abús sexual estava associat tant a símptomes d'inatenció com a símptomes d'hiperactivitat.	2			
β	p	β	p					
CTQ dimensions	0.395	0.005	0.293	0.044				

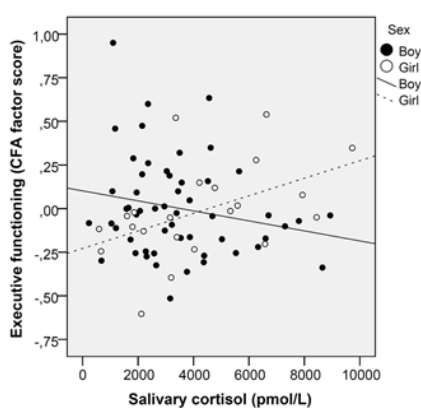
Abreviatures: Int.CTQxSalCortisol; Interacció CTQ i cortisol salival; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire; SalCort: Cortisol salival; HCC: Nives de cortisol en cabell.

RESULTATS

Per finalitzar l'apartat de resultats, les figures que es mostren a continuació, representen gràficament els efectes moderadors detectats. El sexe modera la relació entre hormones i rendiment cognitiu (figura 9 i 10) i el maltractament modera la relació entre hormones i símptomes d'inatenció (figura 11).

Figura 9.

Gràfic de dispersió mostrant l'efecte moderador del sexe en la relació entre cortisol en saliva mesurat a l'hospital i el rendiment en funcions executives.

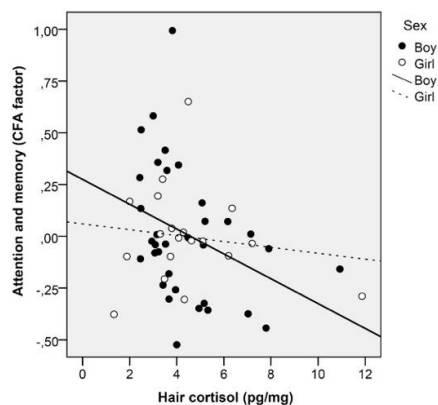


Abreviatura: CFA: Anàlisi Factorial Confirmatòria.

Les puntuacions de CFA reflecteixen pitjor rendiment cognitiu (valors positius indiquen menor rendiment cognitiu).

Figura 10.

Gràfic de dispersió de la relació entre HCC i el rendiment en atenció i memòria. Anàlisi estratificada per sexe.

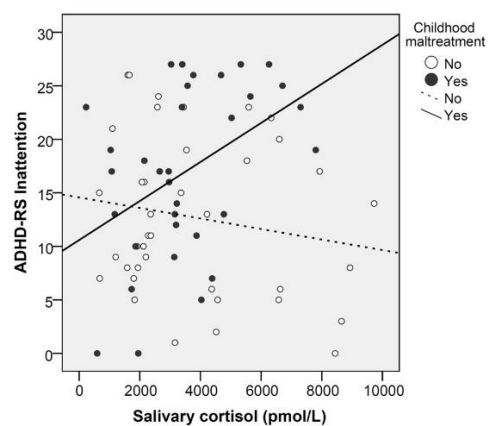


Abreviatura: CFA: Anàlisi Factorial Confirmatòria.

Les puntuacions de CFA reflecteixen pitjor rendiment cognitiu (valors positius indiquen menor rendiment cognitiu).

Figura 11.

Gràfic de dispersió mostrant l'efecte moderador del maltractament infantil en la relació entre nivells de cortisol en saliva mesurat a l'hospital i els símptomes d'inatenció en pacients TDAH.



Abreviatura: ADHD-RS=Attention-deficit/hyperactivity disorder-rating scale.

DISCUSSIÓ

- Biomarcadors d'estrès i rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH
- Factors moderadors de l'associació entre els biomarcadors d'estrès i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH:
- Relació de les mesures hormonals relacionades amb l'estrès, el rendiment cognitiu i els símptomes TDAH (anàlisi exploratòria)
- Limitacions i fortaleces
- Perspectives de futur

DISCUSSIÓ

Biomarcadors d'estrès i rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH

En contrast amb la nostra hipòtesi a priori, de les mesures de l'eix obtingudes a l'hospital el dia de la valoració, no vam trobar una associació entre les concentracions de prolactina i un pitjor rendiment cognitiu en la velocitat de processament. Fins al nostre coneixement, cap estudi previ havia explorat si les concentracions de prolactina estan associades amb el funcionament cognitiu en pacients amb TDAH. Estudis anteriors que informaven d'associacions entre els nivells de prolactina i deteriorament cognitiu en poblacions amb trastorns psiquiàtrics s'havien realitzat en pacients amb trastorns psicòtics (Montalvo et al., 2014; Tost et al., 2020). Tot i que s'ha descrit hiperprolactinèmia en pacients naïfs de tractament farmacològic amb primer episodi psicòtic (Gonzalez-Blanco et al., 2016), els mecanismes precisos implicats no estan clars. Podria ser que l'augment de les concentracions de prolactina reflecteixi la situació d'estrès de patir un brot psicòtic, donat que els nivells de prolactina augmenten amb l'estrès psicosocial (Armario et al., 1996; Lennartsson & Jonsdottir, 2011). Alternativament, la hiperprolactinèmia podria ser secundària a una regulació alterada de la dopamina a la via tuberoinfundibular (Labad, 2019). Els nostres resultats negatius podrien indicar que el paper potencial de la prolactina en els processos cognitius és menys important en pacients amb TDAH que en pacients amb psicosi. També és important destacar que en altres poblacions psiquiàtriques (per exemple, psicosi primerenca) i poblacions no psiquiàtriques (per exemple, prolactinoma) amb associacions positives entre els nivells de prolactina i el deteriorament cognitiu, la concentració de prolactina és superior a la de la nostra mostra (Montalvo et al., 2014; Tost et al., 2020).

Pel que fa al cortisol salival, mesurat a l'hospital abans de realitzar l'avaluació, els nivells més alts es van associar amb un millor funcionament executiu en els nois, mentre que les noies amb concentracions més altes de cortisol salival tenien un pitjor rendiment cognitiu. El patró específic del sexe en l'associació entre els nivells de cortisol en saliva mesurats a l'hospital i el pitjor rendiment en funcions executives

és coherent amb estudis anteriors que informen del mateix patró específic del sexe en estudiants de pregrau joves (McCormick et al., 2007). McCormick (2007), va avaluar el funcionament executiu amb el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), els errors en forma de perseveracions es van associar amb nivells més alts de cortisol salival en dones i menys errors en homes.

La darrera de les mesures obtingudes a l'hospital el dia de l'avaluació, els nivells de cortisol en cabell (mesura d'estrès crònic que correspon a la secreció acumulada de cortisol els darrers 3 mesos (Stalder et al., 2016)) s'associa amb el rendiment en atenció i memòria, novament amb moderació del sexe d'aquesta relació. La major concentració d'HCC s'associa a millor rendiment en les tasques d'atenció i memòria, sent aquest efecte més pronunciat en els nois. Aquests resultats estan en línia amb l'estudi de Mann et al. (2021) en el qual la major concentració de cortisol en cabell es va associar amb millor rendiment en tasques de funcions executives en els nens amb risc de desenvolupar TDAH però no en les nenes. Es va observar un patró similar a la nostra mostra en tasques de funcionament executiu i una tasca de memòria de treball visoespial. Aquests autors van suggerir que els seus resultats poden circumscriure encara més un perfil neurocognitiu/endocrí específic en nens amb risc de desenvolupar TDAH, que inclou hipocortisolisme combinat amb dèficits en memòria, atenció i quocient intel·lectual (Mann et al., 2021). Fins al nostre coneixement, el nostre estudi és el primer que analitza l'associació entre els HCC i el funcionament cognitiu en adolescents amb diagnòstic de TDAH.

Pel que fa a les mesures de l'eix HPA obtingudes a domicili, no vam poder identificar associacions significatives entre el CAR o el pendent diürn de cortisol i la funció cognitiva o els símptomes del TDAH. Tot i que alguns estudis han informat d'un CAR embotat en pacients amb TDAH en comparació amb controls sans (Angeli et al., 2018; Freitag et al., 2009; Okabe et al., 2017), cap estudi anterior ha explorat si el CAR s'associa amb el rendiment cognitiu en pacients amb TDAH. Curiosament, vam trobar una associació negativa entre els nivells de cortisol al despertar i els problemes d'atenció i memòria (els nivells més baixos de cortisol al despertar es van associar amb un pitjor rendiment en atenció i la memòria), que no es va

observar per als nivells de cortisol en saliva mesurats a l'hospital. És possible que els nivells de cortisol en saliva mesurats a l'hospital estiguin influenciats per un cert grau d'estrès d'expectativa, i aquest fet pot emascarar la relació observada amb els nivells de cortisol al despertar mesurats al domicili.

Factors moderadors de la relació entre els biomarcadors d'estrès i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH

A l'estudiar la relació entre diferents mesures de cortisol i el rendiment cognitiu, trobem interacció del sexe en aquesta relació. Obtenim aquesta associació en dues de les mesures obtingudes a l'hospital, major nivell de cortisol en saliva es relaciona amb millor rendiment en funcions executives en nois (mentre que les noies amb concentracions més altes de cortisol salival tenien un més pobre rendiment cognitiu) i la major concentració de cortisol en cabell s'associa amb millor rendiment en atenció i memòria en nois (no en noies).

Pel que fa a l'efecte moderador del sexe, l'associació entre cortisol i el funcionament cognitiu és coherent amb estudis anteriors que informen del mateix patró específic de sexe en joves estudiants de grau (McCormick et al., 2007) o en preescolars amb risc de desenvolupar TDAH van trobar una interacció sexe per HCC amb la memòria de treball (Mann et al., 2021).

Alguns estudis de cognició en TDAH troben diferències entre sexes en funcions executives (Hasson & Fine, 2012; O'Brien et al., 2010) mentre altres obtenen resultats en cognició comparables entre nois i noies (Houghton et al., 1999; Rucklidge, 2010; Seidman et al., 2005).

Malgrat l'interès creixent per les diferències de sexe en el TDAH (i molts altres trastorns mentals), és ben sabut que les noies sovint estan infradiagnosticades perquè els símptomes d'inatenció són més destacats en les noies que els símptomes d'hiperactivitat/impulsivitat. A més, les noies sovint desenvolupen millors estratègies d'afrontament que els nois, que podrien emascarar els seus símptomes, i podrien mostrar una major comorbiditat d'ansietat i depressió, cosa que pot conduir a un diagnòstic erroni (Quinn & Madhoo, 2014). Les diferències conductuals i cognitives lligades al TDAH entre nois i noies (nois més hiperactivitat i menor inhibició motora) els criteris diagnòstics actuals poden no correspondre a

l'expressió de símptomes TDAH en les noies. Aquests resultats donen impuls a les investigacions sobre l'especificitat de la presentació TDAH en funció del sexe. És prioritari que els professionals de l'educació i de la salut puguin reconèixer millor el TDAH en noies i ajudar-les a poder desenvolupar tot el seu potencial (Loyer Carbonneau et al., 2021).

Pel que fa a l'efecte moderador del maltractament infantil, en el primer estudi (Llorens et al., 2022), vam trobar que el maltractament infantil moderava la relació entre els nivells de cortisol en saliva en condicions basals i els símptomes d'inatenció en pacients amb TDAH, però no moderava la relació amb els símptomes cognitius. Un estudi anterior també va trobar una correlació positiva en nens amb TDAH entre adversitat infantil i l'augment dels nivells de cortisol al despertar (Isaksson et al., 2013). Els nostres resultats de major inatenció en els adolescents amb TDAH exposats a maltractament infantil són consistents amb literatura prèvia que suggereix que l'estrès vital primerenc s'associa amb la presentació de predomini inatent del TDAH (Kennedy et al., 2016; Lugo-Candelas et al., 2020). Lugo-Candelas et al. (2020) també reporta que els nens entre 5 i 15 anys amb subtipus de TDAH de predomini intent tenen major risc al llarg del temps de patir experiències adverses infantils. Aquest efecte moderador del maltractament, hormones i símptomes d'inatenció no es dona quan la mesura hormonal estudiada són els nivells de cortisol en cabell. Aquests resultats vinculats a cortisol en cabell, podrien semblar contradictoris amb els reportats pel cortisol en saliva, ja que ambdues són mesures de cortisol. En aquest sentit, cal considerar les diferències entre les mesures de cortisol en saliva i els nivells de cortisol en cabell. Les concentracions de cortisol varien sistemàticament durant el dia i canvien en resposta a esdeveniments d'estrès agut, així com l'exposició prolongada a l'estrès. Els models multivariants en bessons suggereixen que els factors genètics que regulen la resposta del cortisol als estressors de laboratori poden separar-se d'aquells que regulen els nivells de cortisol en repòs, el pendent diürn del cortisol i els HCC (Raffington et al., 2022). En el primer estudi, el cortisol en saliva es va mesurar el mateix dia que es realitzava l'avaluació cognitiva, que pot ser experimentada com estressant, especialment per a adolescents amb dificultats atencionals i antecedent de maltractament infantil. D'altre banda, els HCC

reflecteixen la secreció acumulada de cortisol al llarg dels 3 mesos anteriors, i la falta d'associació amb el maltractament podria estar condicionada per la temporalitat i la intensitat dels esdeveniments traumàtics (esdeveniments experimentats més de 3 mesos abans de la mesura o esdeveniments de baixa intensitat). En línia amb això, Mann et al. (2021) no van trobar un efecte moderador del risc psicosocial a l'explorar la relació entre els HCC i el funcionament cognitiu en nens preescolars amb risc de TDAH. Aquestes diferències emfatitzen les intrigants i complexes implicacions i direccions de les connexions entre els símptomes del TDAH, l'eix HPA i el maltractament infantil, i animen a continuar investigant sobre aquest camp.

En general, els individus maltractats mostren modificacions epigenètiques en els sistemes de resposta a l'estrès que difereixen en trajectòries de desenvolupament, donant lloc a diferents ecofenotips (Teicher et al., 2022). La presentació clínica i la resposta al tractament canvien segons el moment del maltractament, el tipus de maltractament i la gravetat de l'exposició, així com els factors genètics que influeixen en la susceptibilitat i la resiliència i un conjunt de factors protectors que atenuen el risc (Teicher et al., 2022). Una resposta anormal de l'eix HPA als estressors també reprogramarà la resposta als estressors posteriors (Teicher & Samson, 2013). L'impacte del maltractament en la funció cerebral pot no ser evident immediatament després de l'exposició. Majors repercussions psicopatològiques s'han associat amb més tipus de maltractaments reportats (Teicher et al., 2022; Teicher & Samson, 2016) o quan l'adversitat és causada per cuidadors o grups d'iguals (Teicher & Samson, 2016).

El maltractament infantil té un impacte durador en el funcionament de l'eix HPA durant el desenvolupament i s'associa amb nivells menors de cortisol i un aplanament del cicle diürn del cortisol en condicions aproximadament de repòs (Gonzalez, 2013). El maltractament infantil s'ha associat amb la hipoactivació de l'eix HPA (Gunnar & Vazquez, 2001; Kumsta et al., 2017; Leneman et al., 2018). Revisions recents que examinen l'associació entre l'estrès crònic i els HCC informaven resultats contradictoris o no concordants. Una darrera revisió sistemàtica centrada en nens informava d'associacions positives entre l'estrès

crònic i els HCC (Li et al., 2023), mentre que una altra revisió no trobava relació entre l'estrès crònic i els HCC (Schär et al., 2022). Finalment, un interessant metaanàlisi va confirmar que l'adversitat en la infància s'associa amb ambdós nivells, tan alts com baixos, de HCC (Khoury et al., 2019).

Relació dels biomarcadors d'estrès, el rendiment cognitiu i els símptomes TDAH

En l'exploració de les relacions significatives entre els biomarcadors d'estrès i el rendiment cognitiu i els símptomes TDAH, en el primer estudi, afegit a l'efecte moderador del maltractament en la relació entre el cortisol en saliva i els símptomes d'inatenció, trobem relació entre el maltractament infantil i els símptomes d'inatenció. Estudis previs informaven de concentracions més baixes de cortisol a l'hospital (Ma et al., 2011) i 30 minuts després del despertar (Blomqvist et al., 2007) o un ritme diürn alterat (Kaneko et al., 1993) en pacients amb TDAH amb símptomes d'hiperactivitat en comparació amb els que presenten símptomes d'inatenció. Tanmateix, altres estudis no van observar diferències significatives en els nivells de cortisol entre pacients amb diferents subtipus de TDAH (Angeli et al., 2018; Pesonen et al., 2011). Com que el maltractament infantil només afectava a les puntuacions d'inatenció a la nostra mostra, la manca d'efecte sobre els nivells de cortisol no va ser inesperada. Els estudis futurs han de controlar l'estrès en els primers anys de vida quan exploren el paper de l'eix HPA en els símptomes del TDAH.

En el segon estudi (Llorens et al., 2023), quan explorem la relació entre els nivells d'HCC, el rendiment cognitiu i els símptomes del TDAH, en contrast amb l'estudi de Mann et al. (2021), no trobem una relació entre els nivells HCC i els símptomes d'inatenció. Aquesta diferència podria explicar-se per les diferències entre les mostres. En el seu estudi s'inclouen nens en edat preescolar amb risc de TDAH, mentre que en el nostre es van incloure adolescents amb diagnòstic de TDAH. En la nostra mostra, la majoria dels pacients havien estat tractats, i per això les puntuacions de l'ADHD-RS podrien haver disminuït, el que podria haver dificultat trobar associacions estadísticament significatives entre els símptomes d'inatenció i

els HCC. Les investigacions futures haurien d'avaluar una gamma més àmplia de característiques per identificar de manera més completa les que es relacionen amb HCC baixos en el context del TDAH. Trobem també en aquest segon estudi una associació entre el maltractament infantil i els símptomes d'inatenció, en línia amb l'evidència presentada en estudis previs (Kennedy et al., 2016; Lugo-Candelas et al., 2020). A més, vam incloure totes les dimensions de maltractament infantil (abus emocional, abús físic, abús sexual, negligència emocional, negligència física) en l'anàlisi exploratòria. Trobem que només l'abús sexual estava associat tant a símptomes d'inatenció com amb símptomes d'hiperactivitat. S'ha informat d'una associació entre l'abús sexual infantil i el TDAH (Langevin et al., 2023). La majoria dels estudis han conceptualitzat l'abús sexual infantil com un precursor del TDAH, però la relació temporal entre el TDAH i l'abús sexual no és clara per falta d'estudis longitudinals suficients. Atès el disseny transversal del nostre estudi, no podem abordar la direccionalitat d'aquests diferents problemes; tot i així el nostre estudi destaca la rellevància d'avaluar les experiències traumàtiques, especialment l'abús sexual, ja que és un fort factor de risc per la psicopatologia i el TDAH (Langevin et al., 2023).

Limitacions i fortalezes

La mida relativament petita de la mostra podria haver dificultat detectar efectes o interaccions lleus a causa de la manca de poder estadístic. Per aquest motiu, algunes anàlisis exploratòries (per exemple, la comparació de les hormones de l'eix HPA pel cicle menstrual de les noies) tenen menys potència estadística. En el segon estudi, a més la submostra en la qual vam obtenir cabell és menor, reduint-se la potència estadística.

El disseny transversal de l'estudi no permet inferir causalitat, tal com s'ha exposat, per exemple, en relació amb la direccionalitat dels símptomes TDAH i l'abús.

El maltractament infantil es va avaluar amb un instrument autoinformat el que podria donar lloc a un biaix de record. Tanmateix, el CTQ és un instrument psicomètric validat i amb bona consistència interna i validesa de criteri en mostres clíniques i comunitàries (Majer et al., 2010).

També en relació amb el CTQ és important esmentar que vam utilitzar el punt de tall "de baix a moderat" per definir el maltractament infantil com una variable dicotòmica. Per tant, la prevalença de maltractament infantil a la nostra mostra era més alta (44,2%) que si triéssim el punt de tall "moderat a greu" (amb aquest tall la prevalença de trauma infantil a la nostra mostra seria del 14,3%). Vam decidir fer ús del tall inferior perquè preteníem explorar si la presència de maltractament infantil (fins i tot en graus menors) podria moderar la relació entre les mesures relacionades amb l'estrès i els resultats cognitius. Escollir un tall més alt també hauria suposat una reducció del poder estadístic de l'anàlisi deguda a que el subgrup d'adolescents amb maltractament infantil greu seria molt més reduït.

Pel que fa a les mesures salivals realitzades a domicili, no es va fer un seguiment objectiu dels temps d'obtenció de la mostra ni de despertar, tot i que es va informar a tots els pares de la necessitat de supervisar la recollida de mostres a l'hora prevista.

Del plantejament inicial d'obtenir una mostra de controls sans, en context de la situació de crisi sanitària ocasionada per la covid-19, no es va incloure un grup control d'adolescents sans es va interrompre el reclutament, no sent ètic valorar dins l'àmbit hospitalari pacients sans durant la pandèmia. A més els resultats relacionats amb estrès (cortisol i prolactina) pre i post pandèmia no haurien estat comparables amb relació a les altes tasses globals d'ansietat, depressió i estrès durant la pandèmia i el confinament, especialment en adolescents (Jones et al., 2021). Per tant, com que no disposàvem de controls sans, els nostres resultats es restringeixen a adolescents amb un diagnòstic de TDAH.

Són forteses la valoració de diferents nivells d'hormones de l'eix HPA (tant en plasma com en saliva a la clínica i mesures realitzades a domicili, inclosa la valoració del CAR i el pendent de cortisol diürn durant dos dies consecutius) i l'administració d'una bateria cognitiva completa. Com ja s'ha mencionat, el segon estudi, fins al nostre coneixement, és el primer que explora la relació entre els nivells d'HCC i les capacitats cognitives en adolescents amb TDAH. També hem

controlat totes les anàlisis pel possible efecte moderador del sexe i del maltractament infantil.

Perspectives de futur

Futures línies de treball podrien explorar els mecanismes biològics subjacents a les relacions trobades entre els nivells hormonals i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH, mitjançant estudis neurobiològics i d'imatge cerebral. Així com investigar el paper de les intervencions psicosocials i farmacològiques en la regulació dels nivells hormonals i la millora dels símptomes cognitius en aquesta població.

Aquests resultats donen impuls a les investigacions sobre l'especificitat de la presentació TDAH en funció del sexe. Com s'ha exposat el TDAH és diferent en nois i noies, amb diferències en vies de desenvolupament, factors causals presentació clínica o estigma, i per això els experts plantegen la necessitat de certa reformulació del TDAH per garantir que les nenes reben l'atenció que necessiten durant el desenvolupament (Sonuga-Barke et al., 2023).

Tot i la falta d'efecte moderador del maltractament infantil sobre l'associació de CTQ i la cognició en aquesta mostra d'adolescents amb TDAH, trobem una relació entre el maltractament i els símptomes d'inatenció. En aquest sentit, es considera essencial que els clínics obtinguin, a l'avaluació clínica, una història de possible exposició a maltractament quan avaluin o tractin individus amb TDAH, i el CTQ podria ser un instrument fàcil per a aquesta avaluació. Donat que el maltractament és un factor de risc tan important per als trastorns mentals, caldria poder fer-se un esforç per reduir l'exposició i desenvolupar estratègies per prevenir el desenvolupament de trastorns mentals en els joves exposats (Pauli-Pott et al., 2023). Aquesta exposició també podria ser extrapolable a la importància d'obtenir mesures de l'eix HPA i donada la plasticitat dels HCC en resposta a intervencions específiques, establir intervencions (Blaisdell et al., 2019; Fisher & Stoolmiller, n.d.). Aquestes diferències emfatitzarien les intrigants i complexes implicacions i direccions de les connexions entre els símptomes del TDAH, l'eix HPA i el

maltractament infantil, fet que fa que es consideri rellevant continuar investigant sobre aquesta temàtica.

Pel que fa a l'aplicabilitat clínica, globalment els resultats d'aquests estudis podrien tenir implicacions significatives en el disseny de tractaments personalitzats per a adolescents amb TDAH, integrant consideracions de gènere i història de maltractament infantil en els plans de tractament.

Tot i els avenços en conèixer les causes del TDAH, el coneixement de la combinació gen x ambient o el rol de l'estrès oxidatiu, la inflamació o la resistència a la insulina, són incipients i cal avançar per cercar intervencions efectives per al tractament o per prevenir desenvolupar el trastorn (Faraone et al., 2021). En aquest sentit, futurs estudis podrien combinar, amb les mesures de l'eix HPA i la prolactina, altres biomarcadors interrelacionats com serien els marcadors inflamatoris que també s'activen amb l'estrès (Chiang et al., 2019) i que s'han estudiat en TDAH (citocines inflamatòries com IL-6, i IL-10 en nens amb TDAH) (Chang et al., 2021). Les troballes de la present recerca de tesis poden tenir implicacions clíniques traduïbles, ja que els marcadors perifèrics de l'eix HPA són fàcils de mesurar i es podrien utilitzar per al cribratge d'individus amb alt risc de TDAH o per avaluar la resposta al tractament.

L'avaluació dels nivells hormonals podria esdevenir una eina útil en la pràctica clínica per a la predicció dels perfils cognitius i la resposta al tractament en aquest grup de pacients, millorant així l'eficàcia i la precisió de les intervencions terapèutiques.

Donat que les alteracions de l'eix HPA no són específiques d'un trastorn mental, futures línies podrien estudiar les alteracions de l'eix amb un enfocament transversal en diferents trastorns del neurodesenvolupament.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

1. Existeix una associació significativa entre els biomarcadors d'estrès i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH, sent el sexe i el maltractament infantil factors moderadors.
2. Els nivells de prolactina plasmàtica no estan associats amb el rendiment cognitiu o la gravetat del TDAH en la nostra mostra.
3. El nivell més alt de cortisol en saliva el dia de l'avaluació, s'associa a pitjor rendiment en funcions executives, amb un efecte moderador del sexe.
4. La major concentració de cortisol en cabell (HCC) s'associa a millor rendiment en atenció i memòria en adolescents amb TDAH, amb efecte més pronunciat en els nois.
5. Menor nivell de cortisol en saliva al despertar s'associa amb pitjor rendiment en atenció i memòria. Per contra, el CAR i el pendent diürn de cortisol no s'associen amb el rendiment cognitiu o la severitat dels símptomes TDAH.
6. El sexe i el maltractament infantil moderen la relació amb entre biomarcadors d'estrès i rendiment cognitiu (sexe) o símptomes TDAH (maltractament).
7. El sexe modera la relació entre el cortisol en saliva el dia de l'avaluació i el rendiment cognitiu. Les noies amb major concentració de cortisol en saliva reneixen pitjor en funcions executives.
8. El sexe modera l'associació positiva entre les concentracions de HCC i el rendiment en atenció i memòria.
9. El maltractament no modera la relació entre les mesures de l'eix HPA i el rendiment cognitiu en adolescents amb TDAH.
10. El maltractament infantil modera la relació entre cortisol en saliva i els símptomes d'inatenció. Els adolescents que han patit maltractament infantil com major és la concentració de cortisol més símptomes d'inatenció presenten.
11. El maltractament infantil s'associa amb major severitat de símptomes d'inatenció en adolescents amb TDAH.
12. En l'anàlisi exploratori de les 5 dimensions de maltractament de la CTQ només l'abús sexual s'associa tant a símptomes d'inatenció com amb símptomes d'hiperactivitat.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- Agrigoroaei, S., Polito, M., Lee, A., Kranz-Graham, E., Seeman, T., & Lachman, M. E. (2013). Cortisol response to challenge involving low controllability: The role of control beliefs and age. *Biological Psychology*, *93*(1), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.01.003>
- Anand, K. J. S., Rovnaghi, C. R., Rigdon, J., Qin, F., Tembulkar, S., Murphy, L. E., Barr, D. A., Gotlib, I. H., & Tylavsky, F. A. (2020). Demographic and psychosocial factors associated with hair cortisol concentrations in preschool children. *Pediatric Research*, *87*(6), 1119–1127. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0691-2>
- Angeli, E., Korpa, T., Johnson, E. O., Apostolakou, F., Papassotiriou, I., Chrousos, G. P., & Pervanidou, P. (2018). Salivary cortisol and alpha-amylase diurnal profiles and stress reactivity in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *90*, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.026>
- APA. (2013). American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). In *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Armario, A., Marti, O., Molina, T., De Pablo, J., & Valdes, M. (1996). Acute stress markers in humans: Response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology*, *21*(1), 17–24. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00048-8)
- Armstrong-Carter, E., Finch, J. E., Siyal, S., Yousafzai, A. K., & Obradović, J. (2020). Biological sensitivity to context in Pakistani preschoolers: Hair cortisol and family wealth are interactively associated with girls' cognitive skills. *Developmental Psychobiology*, *62*(8), 1046–1061. <https://doi.org/10.1002/dev.21981>
- Artigas-Pallarés, J. (2009). Cognitive models in attention deficit hyperactivity disorder. *Revista de Neurologia*, *49*(11), 587–593. <https://doi.org/10.33588/rn.4911.2009369>

- Asherson, P., Buitelaar, J., Faraone, S. V., & Rohde, L. A. (2016). Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *The Lancet. Psychiatry*, 3(6), 568–578. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30032-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30032-3)
- Bala, A., Łojek, E., & Marchel, A. (2016). Cognitive functioning of patients with a PRL-secreting pituitary adenoma. *Neurology*, 86(8), 731–734. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002252>
- Bangasser, D. A., Eck, S. R., Telenson, A. M., Salvatore, M., Bangasser, D., & Author, P. B. (2018). Sex Differences in Stress Regulation of Arousal and Cognition HHS Public Access Author manuscript. *Physiol Behav*, 187, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.09.025>
- Barkley, R. a. (1997). Behavioral inhibition , sustained attention , and executive functions : constructing a unifying theory of ADHD. *Behavioral Psychology*, 121(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Beck, C. W., & Bliwise, N. G. (2014). Interactions are critical. *CBE Life Sciences Education*, 13(3), 371–372. <https://doi.org/10.1187/CBE.14-05-0086>
- Belda, X., Fuentes, S., Daviu, N., Nadal, R., & Armario, A. (2015). Stress-induced sensitization: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond. *Stress*, 18(3), 269–279. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1067678>
- Bender, R., & Lange, S. (2001). Adjusting for multiple testing--when and how? *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(4), 343–349. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00314-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00314-0)
- Ben-Jonathan, N., & Hnasko, R. (2001). Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. In *Endocrine Reviews* (Vol. 22, Issue 6, pp. 724–763). Endocr Rev. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.6.0451>
- Bernstein, D. P., & Fink, Laura. (n.d.). *Childhood trauma questionnaire : a retrospective self-report : manual*. 68. Retrieved April 21, 2024, from https://books.google.com/books/about/Childhood_Trauma_Questionnaire.html?hl=es&id=4zrWygAACAAJ
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)

- Biederman, J., Petty, C. R., Doyle, A. E., Spencer, T., Henderson, C. S., Marion, B., Fried, R., & Faraone, S. V. (2008). Stability of executive function deficits in girls with ADHD: a prospective longitudinal followup study into adolescence. *Developmental Neuropsychology*, 33(1), 44–61. <https://doi.org/10.1080/87565640701729755>
- Blair, J., Adaway, J., Keevil, B., & Ross, R. (2017). Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. In *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* (Vol. 24, Issue 3, pp. 161–168). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000328>
- Blaisdell, K. N., Imhof, A. M., & Fisher, P. A. (2019). Early adversity, child neglect, and stress neurobiology: From observations of impact to empirical evaluations of mechanisms. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 78(1), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.06.008>
- Blomqvist, M., Holmberg, K., Lindblad, F., Fernell, E., Ek, U., & Dahllöf, G. (2007). Salivary cortisol levels and dental anxiety in children with attention deficit hyperactivity disorder. *European Journal of Oral Sciences*, 115(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00423.x>
- Bratek, A., Koźmin-Burzyńska, A., Krysta, K., Cierpka-Wiszniowska, K., & Krupka-Matuszczyk, I. (2015). Effects of hormones on cognition in schizophrenic male patients--preliminary results. *Psychiatria Danubina*, 27, S261–S265.
- Bucci, M., Marques, S. S., Oh, D., & Harris, N. B. (2016). Toxic Stress in Children and Adolescents. *Advances in Pediatrics*, 63(1), 403–428. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.002>
- Castanho, T. C., Moreira, P. S., Portugal-Nunes, C., Novais, A., Costa, P. S., Palha, J. A., Sousa, N., & Santos, N. C. (2014). The role of sex and sex-related hormones in cognition, mood and well-being in older men and women. *Biological Psychology*, 103, 158–166. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.08.015>
- Castellanos, F. X., Sonuga-Barke, E. J. S., Milham, M. P., & Tannock, R. (2006). Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(3), 117–123. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2006.01.011>

- Chahal, J., & Schlechte, J. (2008). Hyperprolactinemia. *Pituitary*, *11*(2), 141–146. <https://doi.org/10.1007/S11102-008-0107-5>
- Chang, J. P.-C., Su, K.-P., Mondelli, V., & Pariante, C. M. (2021). Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 430. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0>
- Chiang, J. J., Ko, A., Bower, J. E., Taylor, S. E., Irwin, M. R., & Fuligni, A. J. (2019). Stress, Psychological Resources, and HPA and Inflammatory Reactivity During Late Adolescence. *Development and Psychopathology*, *31*(2), 699–712. <https://doi.org/10.1017/S0954579418000287>
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *267*(9), 1244–1252. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034>
- Chuang-Stein, C., Stryszak, P., Dmitrienko, A., & Offen, W. (2007). Challenge of multiple co-primary endpoints: a new approach. *Statistics in Medicine*, *26*(6), 1181–1192. <https://doi.org/10.1002/SIM.2604>
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., & Thorn, L. (2010). The cortisol awakening response: More than a measure of HPA axis function. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(1), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.011>
- Coghill, D., Banaschewski, T., Cortese, S., Asherson, P., Brandeis, D., Buitelaar, J., Daley, D., Danckaerts, M., Dittmann, R. W., Doepfner, M., Ferrin, M., Hollis, C., Holtmann, M., Paramala, S., Sonuga-Barke, E., Soutullo, C., Steinhausen, H. C., Van der Oord, S., Wong, I. C. K., ... Simonoff, E. (2023). The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). *European Child & Adolescent Psychiatry*, *32*(8), 1337–1361. <https://doi.org/10.1007/S00787-021-01871-X>
- Corominas, M., Ramos-Quiroga, J. A., Ferrer, M., Sáez-Francàs, N., Palomar, G., Bosch, R., & Casas, M. (2012). Cortisol responses in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A possible marker of inhibition

- deficits. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 4(2), 63–75.
<https://doi.org/10.1007/s12402-012-0075-5>
- Cortese, S., & Coghill, D. (2018). Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evidence-Based Mental Health*, 21(4), 173–176. <https://doi.org/10.1136/EBMENTAL-2018-300050>
- Craig, S. G., Bondi, B. C., O'Donnell, K. A., Pepler, D. J., & Weiss, M. D. (2020). ADHD and Exposure to Maltreatment in Children and Youth: a Systematic Review of the Past 10 Years. *Current Psychiatry Reports*, 22(12). <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01193-w>
- Davies, W. (2014). Sex differences in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Candidate genetic and endocrine mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 331–346. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.03.003>
- De Giglio, L., Marinelli, F., Prosperini, L., Contessa, G. M., Gurreri, F., Piattella, M. C., De Angelis, F., Barletta, V. T., Tomassini, V., Pantano, P., & Pozzilli, C. (2015). Relationship between Prolactin Plasma Levels and White Matter Volume in Women with Multiple Sclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/732539>
- DePasquale, C. E., Tyrell, F. A., Kalstabakken, A. W., Labella, M. H., Thibodeau, E. L., Masten, A. S., & Barnes, A. J. (2021). Lifetime stressors, hair cortisol, and executive function: Age-related associations in childhood. *Developmental Psychobiology*, 63(5), 1043–1052. <https://doi.org/10.1002/dev.22076>
- Depue, B. E., Burgess, G. C., Willcutt, E. G., Ruzic, L., & Banich, M. T. (2010). Inhibitory control of memory retrieval and motor processing associated with the right lateral prefrontal cortex: evidence from deficits in individuals with ADHD. *Neuropsychologia*, 48(13), 3909–3917. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2010.09.013>
- Ebner, N. C., Kamin, H., Diaz, V., Cohen, R. A., & MacDonald, K. (2015). Hormones as “difference makers” in cognitive and socioemotional aging processes. *Frontiers in Psychology*, 5(OCT). <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2014.01595>
- Eng, A. G., Nirjar, U., Elkins, A. R., Sizemore, Y. J., Monticello, K. N., Petersen, M. K., Miller, S. A., Barone, J., Eisenlohr-Moul, T. A., & Martel, M. M. (2024).

- Attention-deficit/hyperactivity disorder and the menstrual cycle: Theory and evidence. *Hormones and Behavior*, 158. <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2023.105466>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2015.20>
- Faraone, S. V., Banaschewski, T., Coghill, D., Zheng, Y., Biederman, J., Bellgrove, M. A., Newcorn, J. H., Gignac, M., Al Saud, N. M., Manor, I., Rohde, L. A., Yang, L., Cortese, S., Almagor, D., Stein, M. A., Albatti, T. H., Aljoudi, H. F., Alqahtani, M. M. J., Asherson, P., ... Wang, Y. (2021). The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 128, 789–818. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2021.01.022>
- Faraone, S. V., & Buitelaar, J. (2010). Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(4), 353–364. <https://doi.org/10.1007/S00787-009-0054-3>
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313–1323. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.024>
- Fisher, P. A., & Stoolmiller, M. (n.d.). *Intervention Effects on Foster Parent Stress: Associations With Children's Cortisol Levels*. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000473>
- Fox, S. E., Levitt, P., & Nelson, C. A. (2010). How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Development*, 81(1), 28–40. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01380.x>
- Franke, B., Michelini, G., Asherson, P., Banaschewski, T., Bilbow, A., Buitelaar, J. K., Cormand, B., Faraone, S. V., Ginsberg, Y., Haavik, J., Kuntsi, J., Larsson, H., Lesch, K. P., Ramos-Quiroga, J. A., Réthelyi, J. M., Ribases, M., & Reif, A. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology : The Journal*

- of the European College of Neuropsychopharmacology*, 28(10), 1059–1088.
<https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2018.08.001>
- Fray, P. J., & Robbins, T. W. (1996). CANTAB battery: Proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicology and Teratology*, 18(4), 499–504.
[https://doi.org/10.1016/0892-0362\(96\)00027-X](https://doi.org/10.1016/0892-0362(96)00027-X)
- Freitag, C. M., Hänig, S., Palmason, H., Meyer, J., Wüst, S., & Seitz, C. (2009). Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: Impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology*, 34(7), 1019–1028.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.018>
- Fried, R., DiSalvo, M., Kelberman, C., & Biederman, J. (2019). Can the CANTAB identify adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? A controlled study. *Applied Neuropsychology:Adult*, 0(0), 1–10.
<https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1633328>
- Gagliano, H., Armario, A. Dir., Nadal, R. Dir. *¿Puede el metilfenidato atenuar el impacto del estrés? : un modelo experimental en rata*. Universitat Autònoma de Barcelona. Programa de Doctorat en Neurociències. ISBN:9788449062988
<https://hdl.handle.net/10803/382629>
- Gershon, J. (2002). A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 5(3), 143–154.
<https://doi.org/10.1177/108705470200500302>
- Gisbert, L., Ramos-Quiroga, JA. Dir, Ribasés, M. Dir. *Labilitat emocional en el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat*. 2016. Universitat Autònoma de Barcelona. Programa de Doctorat en Psiquiatria. ISBN: 9788449092459
<http://hdl.handle.net/10803/669939>
- Gonzalez, A. (2013). The impact of childhood maltreatment on biological systems: Implications for clinical interventions. *Paediatrics and Child Health*, 18(8), 415–418. <https://doi.org/10.1093/pch/18.8.415>
- Gonzalez-Blanco, L., Greenhalgh, A. M. D., Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Miller, B. J., & Kirkpatrick, B. (2016). Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 174, 156–160.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.018>

- Gray, N. A., Dhana, A., Van Der Vyver, L., Van Wyk, J., Khumalo, N. P., & Stein, D. J. (2018). Determinants of hair cortisol concentration in children: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, *87*(August 2017), 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.10.022>
- Gruszka, A., Ren, S. G., Dong, J., Culler, M. D., & Melmed, S. (2007). Regulation of growth hormone and prolactin gene expression and secretion by chimeric somatostatin-dopamine molecules. *Endocrinology*, *148*(12), 6107–6114. <https://doi.org/10.1210/EN.2007-0378>
- Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Development and Psychopathology*, *13*(3), 515–538. <https://doi.org/10.1017/S0954579401003066>
- Haring, L., Möttus, R., Koch, K., Trei, M., & Maron, E. (2015). Factorial validity, measurement equivalence and cognitive performance of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) between patients with first-episode psychosis and healthy volunteers. *Psychological Medicine*, *45*(9), 1919–1929. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003018>
- Hasson, R., & Fine, J. G. (2012). Gender differences among children with ADHD on continuous performance tests: a meta-analytic review. *Journal of Attention Disorders*, *16*(3), 190–198. <https://doi.org/10.1177/1087054711427398>
- Henry, J. F., & Sherwin, B. B. (2011). Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: A longitudinal study. *Behavioral Neuroscience*, *126*, 73–85. <https://doi.org/10.1037/a0025540>
- Hinshaw, S. P., Carte, E. T., Fan, C., Jassy, J. S., & Owens, E. B. (2007). Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: evidence for continuing deficits? *Neuropsychology*, *21*(2), 263–273. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.2.263>
- Hinshaw, S. P., Carte, E. T., Sami, N., Treuting, J. J., & Zupan, B. A. (2002). Preadolescent girls with attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Neuropsychological performance in relation to subtypes and individual classification. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *70*(5), 1099–1111. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.70.5.1099>

- Hinshaw, S. P., Nguyen, P. T., O'Grady, S. M., & Rosenthal, E. A. (2022). Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 63(4), 484–496. <https://doi.org/10.1111/JCPP.13480>
- Hollanders, J. J., Van Der Voorn, B., Rotteveel, J., & Finken, M. J. J. (2017). Is HPA axis reactivity in childhood gender-specific? A systematic review. *Biology of Sex Differences*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/S13293-017-0144-8>
- Horseman, N. D., & Gregerson, K. A. (2013). Prolactin actions. In *Journal of Molecular Endocrinology* (Vol. 52, Issue 1). <https://doi.org/10.1530/JME-13-0220>
- Houghton, S., Douglas, G., West, J., Whiting, K., Wall, M., Langsford, S., Powell, L., & Carroll, A. (1999). Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype. *Journal of Child Neurology*, 14(12), 801–805. <https://doi.org/10.1177/088307389901401206>
- Imeraj, L., Antrop, I., Roeyers, H., Swanson, J., Deschepper, E., Bal, S., & Deboutte, D. (2012). Time-of-day effects in arousal: Disrupted diurnal cortisol profiles in children with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 53(7), 782–789. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02526.x>
- Iqbal, J., Huang, G. Di, Xue, Y. X., Yang, M., & Jia, X. J. (2024). Role of estrogen in sex differences in memory, emotion and neuropsychiatric disorders. *Molecular Biology Reports*, 51(1). <https://doi.org/10.1007/S11033-024-09374-Z>
- Isaksson, J., Nilsson, K. W., & Lindblad, F. (2013). *Early psychosocial adversity and cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder*. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0383-0>
- Isaksson, J., Ruchkin, V., & Lindblad, F. (2020). Unseen and Stressed? Gender Differences in Parent and Teacher Ratings of ADHD Symptoms and Associations With Perceived Stress in Children With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 24(11), 1565–1569. <https://doi.org/10.1177/1087054716658381>
- Işık, Ü., Bilgiç, A., Toker, A., & Kılınç, I. (2018). Serum levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, and oxytocin in children with attention-

- deficit/hyperactivity disorder combined presentation with and without comorbid conduct disorder. *Psychiatry Research*, 261, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.076>
- Ittig, S., Studerus, E., Heitz, U., Menghini-Müller, S., Beck, K., Egloff, L., Leanza, L., Andreou, C., & Riecher-Rössler, A. (2017). Sex differences in prolactin levels in emerging psychosis: Indication for enhanced stress reactivity in women. *Schizophrenia Research*, 189, 111–116. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2017.02.010>
- Jensen, C. M., & Steinhausen, H. C. (2015). Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 7(1), 27–38. <https://doi.org/10.1007/S12402-014-0142-1>
- Juruena, M. F., Eror, F., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2020). The role of early life stress in HPA axis and anxiety. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1191, 141–153. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_9
- Kaess, M., Whittle, S., O'Brien-Simpson, L., Allen, N. B., & Simmons, J. G. (2018). Childhood maltreatment, pituitary volume and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis - Evidence for a maltreatment-related attenuation. *Psychoneuroendocrinology*, 98, 39–45. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2018.08.004>
- Kaneko, M., Hoshino, Y., Hashimoto, S., Okano, T., & Kumashiro, H. (1993). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 23(1), 59–65. <https://doi.org/10.1007/BF01066418>
- Kaufman, A. S., Raiford, S. E., & Coalson, D. L. (2016). *Intelligent testing with the WISC-V*.
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Rutter, M., Schlotz, W., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2016). Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 57(10), 1113–1125. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12576>

- Keresztes, A., Raffington, L., Bender, A. R., Bögl, K., Heim, C., & Shing, Y. L. (2020). Hair cortisol concentrations are associated with hippocampal subregional volumes in children. *Scientific Reports*, *10*(1), 4865. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61131-x>
- Khoury, J. E., Bosquet Enlow, M., Plamondon, A., & Lyons-Ruth, K. (2019). The association between adversity and hair cortisol levels in humans: A meta-analysis. In *Psychoneuroendocrinology* (Vol. 103, pp. 104–117). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.009>
- Kim, J., Li, L., Korous, K. M., Valiente, C., & Tsethlikai, M. (2022). Chronic stress predicts post-traumatic stress disorder symptoms via executive function deficits among urban American Indian children. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *25*(1), 97–104. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.2024164>
- King, J. A., Barkley, R. A., & Barrett, S. (1998). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and the Stress Response*.
- Kooij, S. J. J., Bejerot, S., Blackwell, A., Caci, H., Casas-Brugué, M., Carpentier, P. J., Edvinsson, D., Fayyad, J., Foeken, K., Fitzgerald, M., Gaillac, V., Ginsberg, Y., Henry, C., Krause, J., Lensing, M. B., Manor, I., Niederhofer, H., Nunes-Filipe, C., Ohlmeier, M. D., ... Asherson, P. (2010). European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*, *10*. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-67>
- Koolschijn, P. P., Peper, J. S., & Crone, E. A. (2014). The Influence of Sex Steroids on Structural Brain Maturation in Adolescence. *PLoS ONE*, *9*(1), 83929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083929>
- Kumsta, R., Schlotz, W., Golm, D., Moser, D., Kennedy, M., Knights, N., Kreppner, J., Maughan, B., Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. (2017). HPA axis dysregulation in adult adoptees twenty years after severe institutional deprivation in childhood. *Psychoneuroendocrinology*, *86*, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.021>
- Labad, J. (2019). The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. In *Psychoneuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.028>
- Labad, J., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Montalvo, I., Cabezas, Á., Solé, M., Ortega, L., Algora, M. J., Sánchez-Gistau, V., & Vilella, E. (2016).

- Hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures and cognitive abilities in early psychosis: Are there sex differences? *Psychoneuroendocrinology*, *72*, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.006>
- Langevin, R., Marshall, C., Wallace, A., Gagné, M. E., Kingsland, E., & Temcheff, C. (2023). Disentangling the Associations Between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Child Sexual Abuse: A Systematic Review. *Trauma, Violence & Abuse*, *24*(2), 369–389. <https://doi.org/10.1177/15248380211030234>
- Larson, K., Russ, S. A., Kahn, R. S., & Halfon, N. (2011). Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics*, *127*(3), 462–470. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2010-0165>
- Larsson, H., Sariaslan, A., Langström, N., D’Onofrio, B., & Lichtenstein, P. (2014). Family income in early childhood and subsequent attention deficit/hyperactivity disorder: a quasi-experimental study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *55*(5), 428–435. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12140>
- Lee, B. K., Glass, T. A., McAtee, M. J., Wand, G. S., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I., & Schwartz, B. S. (2007). Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Archives of General Psychiatry*, *64*(7), 810–818. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.64.7.810>
- Leneman, K. B., Donzella, B., Desjardins, C. D., Miller, B. S., & Gunnar, M. R. (2018). The slope of cortisol from awakening to 30 min post-wake in post-institutionalized children and early adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, *96*, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.011>
- Lennartsson, A. K., & Jonsdottir, I. H. (2011). Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(10), 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.007>
- Leppert, B., Millard, L. A. C., Riglin, L., Davey Smith, G., Thapar, A., Tilling, K., Walton, E., & Stergiakouli, E. (2020). A cross-disorder PRS-pheWAS of 5 major psychiatric disorders in UK Biobank. *PLOS Genetics*, *16*(5), e1008185. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008185>

- Levine, S., & Muneyyirci-Delale, O. (2018). Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstetrics and Gynecology International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9253083>
- Li, Y., Jia, W., Yan, N., Hua, Y., Han, T., Yang, J., Ma, L., & Ma, L. (2023). Associations between chronic stress and hair cortisol in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 329, 438–447. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2023.02.123>
- Llorens, M., Barba, M., Torralbas, J., Nadal, R., Armario, A., Gagliano, H., Betriu, M., Urraca, L., Pujol, S., Montalvo, I., Gracia, R., Giménez-Palop, O., Palao, D., Pàmias, M., & Labad, J. (2022). Stress-related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: Effect of childhood maltreatment. *Journal of Psychiatric Research*, 149, 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.041>
- Llorens, M., Barba, M., Torralbas-Ortega, J., Nadal, R., Armario, A., Gagliano, H., Urraca, L., Pujol, S., Montalvo, I., Gracia, R., Polo, D., González-Riesco, L., Matalí, J. L., Palao, D., Pàmias, M., & Labad, J. (2023). Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD. *European Journal of Psychotraumatology*, 14(2). <https://doi.org/10.1080/20008066.2023.2281752>
- Loyer Carbonneau, M., Demers, M., Bigras, M., & Guay, M. C. (2021). Meta-Analysis of Sex Differences in ADHD Symptoms and Associated Cognitive Deficits. *Journal of Attention Disorders*, 25(12), 1640–1656. <https://doi.org/10.1177/1087054720923736>
- Luciana, M. (2003). Practitioner review: Computerized assessment of neuropsychological function in children: Clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 44(5), 649–663. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00152>
- Lugo-Candelas, C., Corbeil, T., Wall, M., Posner, J., Bird, H., Canino, G., Fisher, P. W., Suglia, S. F., & Duarte, C. S. (2020). ADHD and risk for subsequent adverse childhood experiences: understanding the cycle of adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13352>

- Luine, V. N. (2014). Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Hormones and Behavior*, 66(4), 602–618. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.08.011>
- Luo, Y., Weibman, D., Halperin, J. M., & Li, X. (2019). A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Frontiers in Human Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2019.00042>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/NRN2639>
- Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P. V., & Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 14(5 Pt 1), 2893–2903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-05-02893.1994>
- Ma, L., Chen, Y. H., Chen, H., Liu, Y. Y., & Wang, Y. X. (2011). The function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with ADHD. *Brain Research*, 1368, 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.045>
- Majer, M., Nater, U. M., Lin, J. M. S., Capuron, L., & Reeves, W. C. (2010). Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: A pilot study. *BMC Neurology*, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-61>
- Mann, C., Schloß, S., Cosan, A., Becker, K., Skoluda, N., Nater, U. M., & Pauli-Pott, U. (2021). Hair cortisol concentration and neurocognitive functions in preschool children at risk of developing attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 131(January). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105322>
- Martin, J., Walters, R. K., Demontis, D., Mattheisen, M., Lee, S. H., Robinson, E., Brikell, I., Ghirardi, L., Larsson, H., Lichtenstein, P., Eriksson, N., Agee, M., Alipanahi, B., Auton, A., Bell, R. K., Bryc, K., Elson, S. L., Fontanillas, P., Furlotte, N. A., ... Neale, B. M. (2018). A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 83(12), 1044–1053. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.026>
- McCormick, C. M., Lewis, E., Somley, B., & Kahan, T. A. (2007). Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in

- men and women. *Physiology and Behavior*, 91(1), 87–94.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.01.020>
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 33–44.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- McEwen, B. S. (2008). Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, 583(2–3), 174–185.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2007.11.071>
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine*, 62, 431–445.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-MED-052209-100430>
- Miller, K. F., Margolin, G., Shapiro, L. S., & Timmons, A. C. (2017). Adolescent Life Stress and the Cortisol Awakening Response: The Moderating Roles of Attachment and Sex. *Journal of Research on Adolescence*, 27(1), 34–48.
<https://doi.org/10.1111/jora.12250>
- Miller, M., Loya, F., & Hinshaw, S. P. (2013). Executive functions in girls with and without childhood ADHD: developmental trajectories and associations with symptom change. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(9), 1005–1015. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12074>
- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D’Albenzio, A., Di Nicola, M., Fisher, H., Handley, R., Marques, T. R., Morgan, C., Navari, S., Taylor, H., Papadopoulos, A., Aitchison, K. J., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2010). Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: The role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophrenia Research*, 116(2–3), 234–242.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.08.013>
- Montalvo, I., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J., Lawrie, S. M., Reynolds, R. M., Vilella, E., & Labad, J. (2014). Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS ONE*, 9(2).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089428>

- Montalvo, I., Llorens, M., Caparrós, L., Pamias, M., Torralbas, J., Giménez-Palop, O., Caixàs, A., Palao, D. J., & Labad, J. (2018). Improvement in cognitive abilities following cabergoline treatment in patients with a prolactin-secreting pituitary adenoma. *International Clinical Psychopharmacology*, 33(2). <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000199>
- Montalvo, I., Vilella, E. Dir, Labad, J. Dir. *Hiperprolactinemia en psicosis tempranas: impacto en el rendimiento cognitivo y la funcionalidad de los pacientes*. 2017. Universitat Rovira i Virgili. Programa de Doctorat en Psiquiatria. <http://hdl.handle.net/10803/586259>
- Nguyen, T.-V., Lew, J., Albaugh, M. D., Botteron, K. N., Hudziak, J. J., Fonov, V. S., Collins, D. L., Ducharme, S., & Mccracken, J. T. (2017). Sex-specific associations of testosterone with prefrontal-hippocampal development and executive function HHS Public Access. *Psychoneuroendocrinology*, 76, 206–217. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.12.005>
- Nielsen, P. R., Benros, M. E., & Dalsgaard, S. (2017). Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(3), 234-240.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2016.12.010>
- Nigg, J., Nikolas, M., & Burt, S. A. (2010). Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(9), 863–873. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2010.01.025>
- Nigg, J. T., & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology*, 17(3), 785–806. <https://doi.org/10.1017/S0954579405050376>
- O'Brien, J. W., Dowell, L. R., Mostofsky, S. H., Denckla, M. B., & Mahone, E. M. (2010). Neuropsychological profile of executive function in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 25(7), 656–670. <https://doi.org/10.1093/ARCLIN/ACQ050>
- Ogawa, S., Lee, Y.-A., Yamaguchi, Y., Shibata, Y., & Goto, Y. (2017). Associations of acute and chronic stress hormones with cognitive functions in autism

- spectrum disorder. *Neuroscience*, 343, 229–239.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.003>
- Okabe, R., Okamura, H., Egami, C., Tada, Y., Anai, C., Mukasa, A., Iemura, A., Nagamitsu, S., Furusho, J., Matsuishi, T., & Yamashita, Y. (2017). Increased cortisol awakening response after completing the summer treatment program in children with ADHD. *Brain and Development*, 39(7), 583–592.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.001>
- Ouyang, L., Fang, X., Mercy, J., Perou, R., & Grosse, S. D. (2008). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Child Maltreatment: A Population-Based Study. *Journal of Pediatrics*, 153(6), 851–856.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.06.002>
- Pauli-Pott, U., Schloß, S., Ruhl, I., Skoluda, N., Nater, U. M., & Becker, K. (2017). Hair cortisol concentration in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity symptoms—Roles of gender and family adversity. *Psychoneuroendocrinology*, 86(May), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.002>
- Pauli-Pott, U., Schloß, S., Skoluda, N., Nater, U. M., & Becker, K. (2019). Low hair cortisol concentration predicts the development of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 110(September), 104442. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104442>
- Pauli-Pott, U., Skoluda, N., Nater, U. M., Becker, K., Derz, F., Kaspar, E., Kasperzack, D., Kehm, K., Kött, M., Mann, C., Schurek, P., Pott, W., & Schloß, S. (2023). Long-term cortisol secretion in attention deficit hyperactivity disorder: roles of sex, comorbidity, and symptom presentation. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02180-1>
- Perogamvros, I., Keevil, B. G., Ray, D. W., & Trainer, P. J. (2010). Salivary cortisone is a potential biomarker for serum free cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(11), 4951–4958. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1215>
- Pesonen, A. K., Kajantie, E., Jones, A., Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., Eriksson, J. G., Strandberg, T. E., & Räikkönen, K. (2011). Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children are associated with cortisol responses to psychosocial stress but not with daily cortisol levels. *Journal of Psychiatric Research*, 45(11), 1471–1476.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.07.002>

- Pievsky, M. A., & McGrath, R. E. (2018). The Neurocognitive Profile of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of Meta-Analyses. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(2), 143–157. <https://doi.org/10.1093/ARCLIN/ACX055>
- Pinares-Garcia, P., Stratikopoulos, M., Zagato, A., Loke, H., & Lee, J. (2018). Sex: A Significant Risk Factor for Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders. *Brain Sciences*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI8080154>
- Pretus, C., Picado, M., Ramos-Quiroga, J. A., Carmona, S., Richarte, V., Fauquet, J., & Vilarroya, Ó. (2018). Just-in-time response to reward as a function of ADHD symptom severity. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(9), 731–740. <https://doi.org/10.1111/PCN.12689>
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916–931. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00108-7)
- Quinn, P. O., & Madhoo, M. (2014). A review of attention-deficit/hyperactivity disorder in women and girls: uncovering this hidden diagnosis. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 16(3). <https://doi.org/10.4088/PCC.13R01596>
- Raffington, L., Malanchini, M., Grotzinger, A. D., Madole, J. W., Engelhardt, L. E., Sabhlok, A., Youn, C., Patterson, M. W., Harden, K. P., & Tucker-Drob, E. M. (2022). An In-Laboratory Stressor Reveals Unique Genetic Variation in Child Cortisol Output. *Developmental Psychology*, 58(10), 1832–1848. <https://doi.org/10.1037/DEV0001393>
- Raffington, L., Prindle, J., Keresztes, A., Binder, J., Heim, C., & Shing, Y. L. (2018). Blunted cortisol stress reactivity in low-income children relates to lower memory function. *Psychoneuroendocrinology*, 90, 110–121. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2018.02.002>
- Ribasés, M., Hervás, A., Ramos-Quiroga, J. A., Bosch, R., Bielsa, A., Gastaminza, X., Fernández-Anguiano, M., Nogueira, M., Gómez-Barros, N., Valero, S., Gratacòs, M., Estivill, X., Casas, M., Cormand, B., & Bayés, M. (2008). Association Study of 10 Genes Encoding Neurotrophic Factors and Their

- Receptors in Adult and Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 63(10), 935–945. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.11.004>
- Richarte, V., Ramos-Quiroga, J.A., Dir, Ribasés, M. Dir. *Caracterització de la microbiota intestinal en el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat en l'edat adulta*. 2021. Universitat Autònoma de Barcelona. Programa de Doctorat en Psiquiatria. <http://hdl.handle.net/10803/673652>
- Roberts, B., Eisenlohr-Moul, T., & Martel, M. M. (2018). Reproductive steroids and ADHD symptoms across the menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 88, 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.11.015>
- Rubia, K., Nagarajan, S. S., Su, L., & De Berardis, D. (2018). *Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Its Clinical Translation This review focuses on the cognitive neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00100>
- Rucklidge, J. J. (2010). Gender differences in attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 33(2), 357–373. <https://doi.org/10.1016/J.PSC.2010.01.006>
- Salvat-Pujol, N., Labad, J., Urretavizcaya, M., de Arriba-Arnau, A., Segalàs, C., Real, E., Ferrer, A., Crespo, J. M., Jiménez-Murcia, S., Soriano-Mas, C., Menchón, J. M., & Soria, V. (2021). Childhood maltreatment interacts with hypothalamic-pituitary-adrenal axis negative feedback and major depression: effects on cognitive performance. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1). <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1857955>
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1003–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.015>
- Schär, S., Mürner-Lavanchy, I., Schmidt, S. J., Koenig, J., & Kaess, M. (2022). Child maltreatment and hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 66, 100987. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100987>
- Schlechte, J. A. (2003). Clinical practice. Prolactinoma. *The New England Journal of Medicine*, 349(21), 2035–2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMCP025334>

- Schwabe, L., Joëls, M., Roozendaal, B., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2012). Stress effects on memory: an update and integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1740–1749. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.002>
- Seidman, L. J., Biederman, J., Monuteaux, M. C., Valera, E., Doyle, A. E., & Faraone, S. V. (2005). Impact of gender and age on executive functioning: do girls and boys with and without attention deficit hyperactivity disorder differ neuropsychologically in preteen and teenage years? *Developmental Neuropsychology*, 27(1), 79–105. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2701_4
- Sergeant, J. A., Geurts, H., Huijbregts, S., Scheres, A., & Oosterlaan, J. (2003). The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(7), 583–592. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2003.08.004>
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, Á., & Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 194(3), 204–211. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.107.048827>
- Singh, A., Yeh, C. J., Verma, N., & Das, A. K. (2015). Overview of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Young Children. *Health Psychology Research*, 3(2). <https://doi.org/10.4081/HPR.2015.2115>
- Snoek, H., Van Goozen, S. H. M., Matthys, W., Buitelaar, J. K., & Van Engeland, H. (2004). Stress responsivity in children with externalizing behavior disorders. *Development and Psychopathology*, 16(2), 389–406. <https://doi.org/10.1017/S0954579404044578>
- Sonino, N., Navarrini, C., Ruini, C., Fallo, F., Boscaro, M., & Fava, G. A. (2004). Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *European Journal of Endocrinology*, 151(1), 61–65. <https://doi.org/10.1530/EJE.0.1510061>
- Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., & Thompson, M. (2010). Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(4), 345–355. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2009.12.018>

- Sonuga-Barke, E. J. S., Becker, S. P., Bölte, S., Castellanos, F. X., Franke, B., Newcorn, J. H., Nigg, J. T., Rohde, L. A., & Simonoff, E. (2023). Annual Research Review: Perspectives on progress in ADHD science - from characterization to cause. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *64*(4), 506–532. <https://doi.org/10.1111/JCPP.13696>
- Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *31*(7), 977–986. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2007.02.005>
- Soria, V., González-Rodríguez, A., Huerta-Ramos, E., Usall, J., Cobo, J., Bioque, M., Barbero, J. D., García-Rizo, C., Tost, M., Monreal, J. A., & Labad, J. (2018). Targeting hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sex steroids for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: a systematic review and narrative synthesis. *Psychoneuroendocrinology*, *93*(8–19). <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.012>
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wüst, S., Dockray, S., Smyth, N., Evans, P., Hellhammer, D. H., Miller, R., Wetherell, M. A., Lupien, S. J., & Clow, A. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 414–432. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.010>
- Stephens, J. E., Kessler, C. L., Buss, C., Miller, G. E., Grobman, W. A., Keenan-Devlin, L., Borders, A. E., & Adam, E. K. (2021). Early and current life adversity: Past and present influences on maternal diurnal cortisol rhythms during pregnancy. *Developmental Psychobiology*, *63*(2), 305–319. <https://doi.org/10.1002/DEV.22000>
- Strüber, N., Strüber, D., & Roth, G. (2014). Impact of early adversity on glucocorticoid regulation and later mental disorders. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 38, Issue 1, pp. 17–37). *Neurosci Biobehav Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.015>
- Tanner JM. (1962). *Growth at Adolescence* (2nd ed.). Blackwell Scientific Publications.
- Teicher, M. H., Gordon, J. B., & Nemeroff, C. B. (2022). Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses,

- treatment, research, prevention, and education. *Molecular Psychiatry*, 27(3), 1331–1338. <https://doi.org/10.1038/S41380-021-01367-9>
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *The American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1114–1133. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2013.12070957>
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 57(3), 241–266. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12507>
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 135(4), e994-1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Torner, L. (2016). Actions of prolactin in the brain: From physiological adaptations to stress and neurogenesis to psychopathology. *Frontiers in Endocrinology*, 7(MAR), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00025>
- Torner, L., Tinajero, E., Lajud, N., Quintanar-Stéphano, A., & Olvera-Cortés, E. (2013). Hyperprolactinemia impairs object recognition without altering spatial learning in male rats. *Behavioural Brain Research*, 252, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.031>
- Tost, M., Monreal, J. A., Armario, A., Barbero, J. D., Cobo, J., García-Rizo, C., Bioque, M., Usall, J., Huerta-Ramos, E., Soria, V., Labad, J., Pilar, Á., Barbero, J. D., Bioque, M., Jesús, C., del Cacho, N., García-Rizo, C., Labad, J., Martín-Blanco, A., ... Usall, J. (2020). Targeting Hormones for Improving Cognition in Major Mood Disorders and Schizophrenia: Thyroid Hormones and Prolactin. *Clinical Drug Investigation*, 40(1). <https://doi.org/10.1007/S40261-019-00854-W>
- Tsai, M.-C., Jhang, K.-J., Lee, C.-T., Lin, Y.-F., Strong, C., Lin, Y.-C., Hsieh, Y.-P., & Lin, C.-Y. (2020). Effects of Childhood Adversity and Its Interaction with the MAOA, BDNF, and COMT Polymorphisms on Subclinical Attention Deficit/Hyperactivity Symptoms in Generally Healthy Youth. *Children*, 7(9), 122. <https://doi.org/10.3390/children7090122>

- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(6), 397–409. <https://doi.org/10.1038/NRN2647>
- Vallejo-Valdivielso, M., Soutullo, C. A., de Castro-Manglano, P., Marín-Méndez, J. J., & Díez-Suárez, A. (2019). Validation of a Spanish-language version of the ADHD Rating Scale IV in a Spanish sample. *Neurología (English Edition)*, *34*(9), 563–572. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2017.05.007>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Ding, Y. S., & Gatley, S. J. (2002). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *12*(6), 557–566. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(02\)00104-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(02)00104-9)
- Wang, L. J., Chen, C. K., & Huang, Y. S. (2015). Gender Differences in the Behavioral Symptoms and Neuropsychological Performance of Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate: A Two-Year Follow-up Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *25*(6), 501–508. <https://doi.org/10.1089/CAP.2014.0175>
- Wanni Arachchige Dona, S., Badloe, N., Sciberras, E., Gold, L., Coghill, D., & Le, H. N. D. (2023). The Impact of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) on Children's Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*, *27*(6), 598–611. <https://doi.org/10.1177/10870547231155438>
- Warikoo, N., & Faraone, S. V. (2013). Background, clinical features and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *14*(14), 1885–1906. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.818977>
- White, L. O., Ising, M., von Klitzing, K., Sierau, S., Michel, A., Klein, A. M., Andreas, A., Keil, J., Quintero, L., Müller-Myhsok, B., Uhr, M., Gausche, R., Manly, J. T., Crowley, M. J., Kirschbaum, C., & Stalder, T. (2017). Reduced hair cortisol after maltreatment mediates externalizing symptoms in middle childhood and adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(9), 998–1007. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12700>

- Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Pennington, B. F., Solanto, M. V., Rohde, L. A., Tannock, R., Loo, S. K., Carlson, C. L., McBurnett, K., & Lahey, B. B. (2012). Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of Abnormal Psychology, 121*(4), 991–1010. <https://doi.org/10.1037/A0027347>
- Wingenfeld, K., & Wolf, O. T. (2015). Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder - 2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology, 51*, 282–295. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.10.009>
- Wolkowitz, O. M., Burke, H., Epel, E. S., & Reus, V. I. (2009). Glucocorticoids: Mood, memory, and mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1179*(October), 19–40. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04980.x>
- Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Weingartner, H., Thompson, K., Breier, A., Doran, A., Rubinow, D., & Pickar, D. (1990). Cognitive effects of corticosteroids. *The American Journal of Psychiatry, 147*(10), 1297–1303. <https://doi.org/10.1176/AJP.147.10.1297>
- Yao, S., Song, J., Gao, J., Lin, P., Yang, M., Zahid, K. R., Yan, Y., Cao, C., Ma, P., Zhang, H., Li, Z., Huang, C., Ding, H., & Xu, G. (2018). Cognitive function and serum hormone levels are associated with gray matter volume decline in female patients with prolactinomas. *Frontiers in Neurology, 8*(JAN). <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00742>
- Zhang, S., Faries, D. E., Vowles, M., & Michelson, D. (2005). ADHD Rating Scale IV: Psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *International Journal of Methods in Psychiatric Research, 14*(4), 186–201. <https://doi.org/10.1002/mpr.7>
- Zwicker, A., MacKenzie, L. E., Drobinin, V., Bagher, A. M., Howes Vallis, E., Propper, L., Bagnell, A., Abidi, S., Pavlova, B., Alda, M., Denovan-Wright, E. M., & Uher, R. (2020). Neurodevelopmental and genetic determinants of exposure to adversity among youth at risk for mental illness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 61*(5), 536–544. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13159>

1. Annex 1: Article 1: Stress-related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: Effect of childhood maltreatment.
2. Annex 2: Article 2: Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD
3. Annex 3: Consentiments informats

ANNEX

ANNEX 1. Estudi 1. Stress related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: effect of childhood maltreatment

Journal of Psychiatric Research 149 (2022) 217–225



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires

Stress-related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: Effect of childhood maltreatment

Marta Llorens^{a,b}, Maria Barba^c, Jordi Torralbas^c, Roser Nadal^{d,e,f}, Antonio Armario^{d,e,g}, Humberto Gagliano^g, Maria Betriu^c, Lara Urraca^c, Susana Pujol^c, Itziar Montalvo^{b,c,d,f,h}, Rebeca Gracia^{b,c}, Olga Giménez-Palop^{b,i}, Diego Palao^{b,c,d,f,h}, Montserrat Pàmias^{b,c,d,f,h}, Javier Labad^{b,d,f,h,i,*}

^a Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Department, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola Del Vallès, Spain

^c Department of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Spain

^d Institut de Neurociència, Translational Neuroscience Research Unit ISPT-INC-UAB, Spain

^e Psycobiology Unit, Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona Spain, Spain

^f Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERSAM), Spain

^g Animal Physiology Unit (Department of Cellular Biology, Physiology and Immunology), Faculty of Biosciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

^h Institut D'Investigació I Innovació Parc Taulí (ISPT), Sabadell, Spain

ⁱ Department of Endocrinology, Parc Taulí Hospital Universitari, ISPT, Sabadell, Spain

^{*} Department of Mental Health, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain

ABSTRACT

Our study aimed to explore whether stress-related hormones (hypothalamic-pituitary-adrenal [HPA] axis hormones and prolactin) are associated with poorer cognitive functioning in adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and to test the potential moderating effect of childhood maltreatment. Seventy-six adolescents with ADHD were studied. The ADHD rating scale (ADHD-RS) and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) were administered. Seven cognitive tasks from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) were administered, and two cognitive factors (attention and memory as well as executive functioning) were identified by confirmatory factor analysis. Stress-related hormone levels were assessed at the clinic (plasma prolactin and cortisol levels and salivary cortisol levels) before cognitive testing and at home for two consecutive days (cortisol awakening response [CAR] and diurnal cortisol slope). Multiple linear regression analyses were used to explore the association between hormone levels and ADHD severity or cognitive functioning while adjusting for sex and childhood maltreatment. Regarding hormonal measurements obtained at the clinic, female sex moderated the relationship between salivary cortisol levels and executive functioning, whereas childhood maltreatment moderated the relationship between salivary cortisol levels and inattention symptoms of patients with ADHD. Prolactin levels were not associated with cognitive functioning or the severity of ADHD. Regarding HPA axis measurements performed at home, lower cortisol levels at awakening were associated with poorer executive functioning. Neither CAR nor the cortisol diurnal slope were associated with cognitive functioning or ADHD severity. Our study suggests that HPA axis hormone levels are associated with the severity of cognitive and inattention symptoms of patients with ADHD and that childhood maltreatment and sex exert distinct moderating effects depending on the symptom type.

1. Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a prevalent neurodevelopmental disorder (prevalence of 7.2% during childhood and adolescence) (Thomas et al., 2015) with a strong genetic component (Rübás et al., 2008) that causes functional impairment that might persist into adulthood (Lago-Candelas et al., 2020). People with ADHD show age-inappropriate inattention, impulsivity and hyperactivity symptoms that have a negative impact on emotional, social,

behavioural, academic and cognitive areas (APA, 2013). Cognitive alterations are nuclear in ADHD and include the impairment of sustained attention, executive functioning, working memory and self-regulation (Barkley, 1997), which are mediated by late development of the fronto-striato-parietal and fronto-cerebellar networks (Rubia et al., 2018).

Stress in early life, such as a history of childhood maltreatment, has been associated with ADHD (Cuyang et al., 2008). Childhood maltreatment, which includes both abuse and neglect, is often

* Corresponding author. Department of Mental Health, Consorci Sanitari del Maresme, Carr. de Cirera, 230, Mataró, 08304, Barcelona, Spain.
E-mail address: jlabad@csdm.cat (J. Labad).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.041>

Received 20 July 2021; Received in revised form 15 January 2022; Accepted 28 February 2022

Available online 2 March 2022

0022-3956/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

associated with neuropsychological deficits that are typically related to ADHD symptoms, such as difficulties in regulating attention (Rubia et al., 2018), emotion dysregulation, disorganisation, hyperactivity, sleeping difficulties, and agitated play (Leppert et al., 2020; Tsai et al., 2020).

Childhood adversity has been linked to neuroendocrine and immune alterations during sensitive periods of development (McEwen, 1998; Tsai et al., 2020; Zwicker et al., 2020). Later, negative health outcomes reflect the physiological, behavioural and cognitive consequences of the adaptation of the brain and body to stressful and traumatic events mediated, at least in part, by epigenetic mechanisms (Bucci et al., 2016; Fox et al., 2010). Early life stress is a risk factor for the development and maintenance of psychiatric disorders due to persistent dysregulation within the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Jurgena et al., 2021).

Cortisol, the main glucocorticoid in humans, mostly circulates in a form that is bound to cortico-steroid-binding globulin (CBG) and albumin (Perogamvros et al., 2010). Plasma cortisol concentrations reflect total cortisol whereas salivary cortisol is considered a surrogate for the free serum cortisol concentrations, which are the unbound, biologically active fraction of cortisol. Free cortisol accounts for less than 5% of the total serum cortisol concentrations under basal conditions. Cortisol secretion follows a circadian rhythm throughout the day, with higher cortisol levels in the morning than in the evening. The physiological response to awakening includes an increase in cortisol concentrations, also known as the cortisol awakening response (CAR). The CAR is considered a specific, discrete and distinct component of the cortisol circadian cycle, with characteristics unrelated to those of cortisol secretion throughout the rest of the day (Clow et al., 2010). A hypo-functionality of the HPA axis following early life adversity has been reported, with blunted CAR (Leneman et al., 2018) and a more flattened diurnal cortisol slope (Kumata et al., 2017) in survivors of childhood maltreatment. Previous studies also suggest that childhood maltreatment and pituitary gland volumes interact in the prediction of the CAR, with an association between larger pituitary gland volumes and lower CAR in the context of high childhood maltreatment but not in the presence of low maltreatment (Kaess et al., 2018).

Some studies suggest that children with ADHD, compared with typically developing children, show lower diurnal salivary basal cortisol levels (Scassellati et al., 2012), a blunted cortisol awakening response (CAR) (Angeli et al., 2018), a more flattened diurnal cortisol slope with lower awakening and higher evening cortisol concentrations (Imeraj et al., 2012) and a blunted salivary cortisol response to stressful tasks (Blomqvist et al., 2007; King et al., 1998). However, other studies have not observed significant differences in the CAR (Freitag et al., 2009) or the cortisol response to stress (Snoek et al., 2004) between ADHD and healthy controls. These discrepancies might be explained by confounding factors, such as ADHD subtype or comorbidity with anxiety or conduct disorders. In this regard, some studies have reported more significant HPA axis abnormalities in patients with the hyperactive-impulsive subtype of ADHD than in patients with the inattention type of ADHD or healthy controls, including lower diurnal plasma cortisol (Ma et al., 2011) and a blunted CAR (Blomqvist et al., 2007). However, other studies have not found differences in the CAR or the diurnal variation of cortisol levels between patients with different ADHD subtypes (Angeli et al., 2018).

No previous studies have explored whether HPA axis abnormalities are associated with cognitive alterations in children or adolescents with ADHD. There is, however, one recent study that explored the association between hair cortisol concentration and cognitive functioning in pre-school children at risk of developing ADHD (Mann et al., 2021). A significant association was found between hypocortisolism and memory and attention deficits in boys but not girls, which underscores the need to consider potential sex differences. The study of the interplay between HPA axis measures and cognition is an interesting hypothesis to test, as chronic stress and HPA axis hormone production are thought to

contribute to the cognitive impairment observed in other psychiatric populations, including patients with psychotic disorders and major depression (Labad, 2019; Bruce S. McEwen, 1998). Among all the different cognitive domains, memory (verbal, visual and working memory) and executive functions are more commonly related to HPA axis hormone levels, with baseline hypercortisolemia being associated with poorer memory performance (Wolkowitz et al., 2009). Previous studies also suggest that a blunted CAR is associated with poorer cognitive functioning in people with first-episode psychosis (Cullen et al., 2014). In addition to cortisol, prolactin, another hormone whose levels increase in response to stress (Armario et al., 1996; Lennartsson and Jonadottir, 2011), and that is also increased in people with first-episode psychosis (Labad, 2019), could play a role in cognitive processes. Higher baseline prolactin concentrations have been related to poorer cognitive functioning in processing speed and executive functioning in both psychiatric and nonpsychiatric populations (Toot et al., 2020).

Thus, the main aim of our study was to test whether stress-related hormones (HPA axis hormones or prolactin) are associated with poorer cognitive functioning in adolescents with ADHD and to characterize the potential moderating effects of sex or childhood maltreatment. There are sex differences in the HPA axis of adolescents (girls showing a more variable diurnal rhythm, higher CAR and a stronger cortisol response to stress; Hollanders et al., 2017) and prolactin (higher concentrations in women; Lennartsson and Jonadottir, 2011). Childhood maltreatment is another factor that influences HPA axis activity of adolescents, with flatter daily slopes in adolescents with a history of major childhood adversities (Kessler et al., 2021). For these reasons it is important to adjust all analyses for sex and childhood trauma and to control the potential moderating effect of these two variables.

Our main hypothesis was that higher prolactin and cortisol concentrations obtained at the clinic the same day of the cognitive assessment would be associated with poorer cognitive functioning. We also wanted to conduct exploratory analyses regarding other HPA axis measures collected at home (CAR, diurnal cortisol slope) and cognitive functions. Furthermore, additional exploratory analyses included the relationship between stress-related hormone levels and the severity of ADHD symptoms.

2. Material and methods

2.1. Ethics statement

All the procedures were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained from the Committee for Ethical Clinical Investigation of the Hospital Parc Taulí de Sabadell. After the study was completely described to the subjects, written informed consent was obtained from all the participants and their guardians. All potential participants who declined to participate or otherwise did not participate were not disadvantaged in any way by their decision.

2.2. Participants

We studied 76 (54 boys and 22 girls) 14–17-year-old outpatients with an ADHD diagnosis who attended the Children and Adolescents Mental Health Centre of Sabadell (Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Spain). All the patients met the criteria for a ADHD diagnosis according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). The exclusion criteria were intellectual disability, other neurodevelopmental disorders (e.g., autism spectrum disorders, foetal alcohol syndrome), currently undergoing antipsychotic treatment (during the last 2 months), neurological disease (e.g., epilepsy, vascular disease or space-occupying lesions), growth retardation (3rd percentile), endocrine disorders (e.g., hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, prolactinoma or Cushing syndrome), or currently undergoing

glucocorticoid or contraceptive treatments.

2.3. Characteristics of participants

Sociodemographic and clinical variables related to ADHD (age of onset, level of education, pharmacological treatment, comorbidity and substance use) were assessed by semistructured interviews. Tobacco, cannabis and alcohol consumption were recorded as cigarettes/day, joints/day and standard units/day, respectively. For female participants, the date of the last menstruation was also recorded. For those patients receiving stimulant treatment, stimulant doses were recorded as methylphenidate equivalents (mg/day) as suggested by Matt Swenson (stimulant equivalence table available at https://www.uacap.org/uploa ds/3/2/5/0/3250432/stimulant_equivalency.pdf).

To assess intellectual disabilities, we estimated intellectual capacity with two subtests of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-V), which is the gold standard for the assessment of intelligence quotient (IQ) (Kaufman et al., 2016). The vocabulary and cube subtests are the most commonly used for this purpose.

ADHD severity was assessed with the Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale (ADHD-RS). The Spanish version was recently validated for use with children and adolescents (Vallejo-Valdivielso et al., 2019). This scale is a self-report scale for parents and includes 18 items related to ADHD diagnosis criteria that are scored with a Likert-type scale from 0 to 3 points (never/almost never, sometimes, quite often, and almost always). A total score is obtained by adding of all the subscores. This score also provides information about two subscales: inattention (IA) and hyperactivity-impulsivity (HI) (Zhang et al., 2005). The ADHD-RS was rated by the primary caregiver, usually the parent who came to the appointment visit with the adolescent.

Exposure to childhood maltreatment was assessed using the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 2003), which is a self-report instrument covering 28 items rated on a five-point Likert scale (1 = "never" to 5 = "very often"). The CTQ consists of five dimensions (emotional, physical and sexual abuse, and emotional and physical neglect) with subscores that range from 5 (no history of abuse or neglect) to 25 (history of extreme abuse or neglect). This assessment provides a total score of childhood maltreatment by adding all five subscores. Exposure to childhood maltreatment was determined when at least one CTQ subscale was rated on or above the slight to moderate cut-off score (emotional abuse ≥ 9 ; physical abuse ≥ 8 ; sexual abuse ≥ 6 ; emotional neglect ≥ 10 ; and physical neglect ≥ 8) (Bernstein and Fink, 1998).

All the psychometric tests were administered the same day as the cognitive assessment.

2.4. Cognitive assessment

The Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB) (Fray and Robbins, 1996) was used to assess cognitive abilities. This battery includes a range of tasks and has normative data available for adolescents. The CANTAB is one of the most widely used computerized assessment batteries, as it has several advantages over standardized clinical neuropsychological tests (Fried et al., 2019; Luciana, 2003). All the subjects were administered the following 7 CANTAB cognitive tasks (Table S1): Reaction Time (RTI), Multitasking Test (MTT), Rapid Visual Information Processing (RVP), Stop Signal Task (SST), Spatial Working Memory (SWM), Verbal Recognition Memory (VRM), and One Touch Stockings (OTS).

All the neuropsychological assessments were performed in the morning, starting between 8:30 h and 10:30 h. The estimated duration of the cognitive testing was 1 h.

2.5. Hormone measurements

A fasting blood sample was obtained on the same morning as the

cognitive assessment between 8:00 h and 8:30 h under resting conditions to determine the unstimulated plasma prolactin and total cortisol levels. Participants were told to avoid strenuous activities (sports or physical exercise) or breast stimulation in the 12 h prior to blood sampling. Plasma prolactin and cortisol concentrations were measured by means of electrochemiluminescence immunoassays (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). The sensitivities of the assays were 0.047 ng/ml for prolactin and 0.54 ng/ml for cortisol. The intra-assay and inter-assay coefficients of variation (CV) were below 6%.

Saliva was collected from all the participants with Salivette® tubes (Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Germany). One saliva sample was obtained the same day as the cognitive assessment (before conducting the tasks). The participants were instructed to collect eight saliva samples at home over two consecutive regular days, avoiding stressful situations and intense physical activity. Eating, drinking, smoking, or brushing teeth were not allowed 15 min prior to the collection of each sample. The patients were asked to collect samples during the following sampling times: awakening (T1), 30' postawakening (T2), 60' postawakening (T3), and at 10 p.m. (T4). Although objective monitoring of sampling times or awakening time was not conducted, the primary caregiver was told to supervise the salivary collection. All participants were recommended to collect these samples on a regular day and allowing the collection of T1-T3 samples before starting high school activities. Therefore, awakening time was suggested to be set at least 1 h before starting high school activities.

After centrifugation of the Salivette tubes at 3000 rpm for 5 min, the saliva was aliquoted and frozen at -20°C until assay. Salivary cortisol levels were determined by a double-antibody radioimmunoassay (RIA). The cortisol RIA used Cortisol I125 (Cortisol-3-O-CMO-Histamine), with specific activity of 10 μCi , as the tracer (MP Biomedicals, Eschwege, Hessen, Germany); synthetic cortisol (Sigma, Barcelona, Spain) as the standard and an antibody raised in rabbits against Cortisol-3-O-Carboxymethylloxime-BSA (K7348; MP Biomedicals, Eschwege, Hessen, Germany). The complex was precipitated with a goat antibody against rabbit IgG (Sigma, Barcelona, Spain). Dilution of samples showed good parallelism with the standard curve, and the recovery of spiked samples was approximately 100%. All the samples to be statistically compared were run in the same assay to avoid inter-assay variability. The intra-assay coefficient of variation was 7.9% on average. The sensitivity of saliva cortisol was 0.08 ng/ml when 20- μl samples were used. The results showed a high correlation ($r = 0.95$; $n = 40$) with those obtained with the salivary cortisol enzyme immunoassay kit, namely, the Expanded Range High Sensitivity Kit (ref 1-3002-5, Salimetrics, UK).

2.6. Statistical analysis

2.6.1. Confirmatory factor analysis of CANTAB cognitive tasks

As the 7 CANTAB tasks include more than one variable for several domains, we used a confirmatory factor analysis (CFA) to reduce the number of variables to 2 latent factors (attention and memory as well as executive functioning) using a procedure similar to previous studies in the literature (Haring et al., 2015). This analysis was conducted with R using the lavaan package. The results of the CFA are shown in Fig. 1. All the independent variables included in the model are described in Table S1. The statistical parameters of the CFA were $\chi^2 = 237.7$ (degrees of freedom = 204, $p = 0.053$), comparative fit index (CFI) of 0.949, and root mean square error approximation (RMSEA) = 0.046 (90% confidence interval: 0.000 to 0.070, $p = 0.580$). In brief, the CFA shows a good fitting, as CFI is > 0.90 and RMSEA is < 0.050 . The factor scores for the two latent variables (named attention and memory as well as executive functioning) were extracted with the function "predict". These latent factors reflect poorer cognitive performance (higher scores indicate poorer cognition).

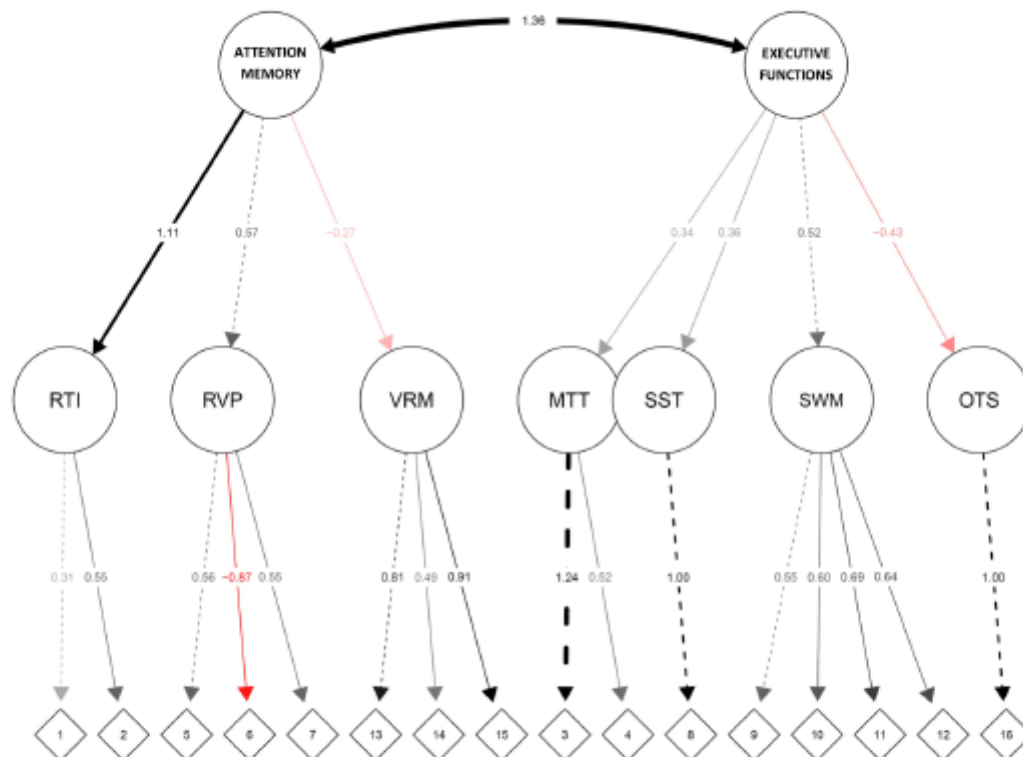


Fig. 1. Confirmatory Factor Analysis of the CANTAB tests independent variables (1–16) are described in Table S1. Covariances between latent factors are not shown.

Abbreviations: RTI – Reaction Time, RVP – Rapid Visual Information Processing, VRM – Verbal Recognition Memory, MTT – Multitasking Test, SST – Stop Signal Task, SWM – Spatial Working Memory, OTS – One Touch Stockings of Cambridge. Both latent variables (attention/memory and executive functions) for cognitive tasks indicate worse cognitive performance.

2.6.2. Transformation of variables and calculation of HPA axis hormone levels

Cortisol concentrations were transformed to approximate a normal distribution as suggested by recent expert consensus guidelines (Stalder et al., 2016). A power transformation $X' = (X0.26 - 1)/0.26$ was used. We log-transformed the prolactin levels (ln) to reduce skewness.

For the cortisol concentrations that were measured over two consecutive days (T1 to T4), we calculated the mean value for each time point using both sampling days. The CAR was calculated using the area under the curve with respect to increase derived from the trapezoid formula (Pruessner et al., 2003). The diurnal saliva cortisol rhythm was calculated as the slope between the cortisol concentrations at awakening (T1) and at 10 p.m. (T4).

2.6.3. Univariate and multivariate analyses

SPSS version 24.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used to carry out the statistical analyses.

Chi-square tests and T-tests were used to compare categorical and continuous data, respectively, between groups based on childhood maltreatment. A p value < 0.05 (two-tailed) was considered to indicate significant differences.

We also aimed to explore whether there were differences in HPA axis measures between menstrual cycle phases (follicular vs luteal phase) in female participants. Although the time of ovulation was not determined with hormonal or temperature methods in our study, we used a similar method for inferring menstrual cycle phases as in previous studies (Labad et al., 2018). We calculated the difference (in days) between the

dates from the last menstrual period and the HPA axis assessment and separated all female participants into two groups: 1) early menstrual phase (0–7 days after menstruation) and 2) late menstrual phase (>14 days after menstruation). These groups indirectly reflect both follicular (early menstrual phase) and luteal (late menstrual phase) stages.

Multiple linear regression analyses were used to explore the association between stress-related measurements and either cognitive tasks or ADHD severity. We first conducted independent multiple linear regression analysis (separate analyses for cognitive factors and ADHD-RS score as the dependent variable) in all the participants ($n = 76$). We considered two types of analyses based on stress-related measurements: 1) measurements performed at the clinic (morning prolactin and salivary cortisol levels) the same day as the cognitive assessment and 2) salivary HPA axis hormone measurements performed at home over two consecutive days (CAR and cortisol diurnal slope). As the total cortisol and salivary cortisol levels collected at the clinic were highly correlated (see Results section 3.1), we decided to include only the salivary cortisol level (but not the plasma cortisol level) in the multiple linear regression analysis to avoid problems of multicollinearity and because the salivary cortisol level reflects the free cortisol level better than the plasma total cortisol level (Blair et al., 2017).

All the multiple linear regression analyses were adjusted for female sex, ADHD-RS total score and CTQ total score (these variables were included in the equation with the enter method). We tested for potential interactions between sex and stress-related hormones (one interaction for each HPA axis hormone level or prolactin level) and between CTQ and stress-related hormone level (one interaction for each HPA axis

hormone level or prolactin level). All the significant interactions were included in the final equation with a stepwise method.

Regarding correction for multiple comparisons, we have included several exploratory analyses and did not adjust for multiple comparisons in these analyses (Bender and Lange, 2001). However, as the main hypothesis to be tested (relationship between stress-related hormones at the clinic and cognitive functioning) had two different outcomes that were analysed with two separate multiple linear regression equations, in order to adjust the level of significance for testing two co-primary endpoints and to protect the overall type I error rate, we used the 'average type I error' approach recommended by Chuang-Stein et al. (2007). In brief, for two co-primary outcomes that are highly correlated (in our study the correlation between attention/memory and executive functioning was 0.78), the adjusted significance level was 0.032. Therefore, p values < 0.032 for these analyses were considered to be significant.

3. Results

3.1. Univariate analysis

Sociodemographic, clinical and hormone data are described in Table 1. Adolescents exposed to childhood maltreatment showed significantly higher scores in terms of inattention (ADHD-RS inattention subscale). Regarding exposure to childhood maltreatment, there were no differences in age, gender, age at ADHD diagnosis, substance use,

estimated IQ, comorbidities, severity of ADHD, pharmacological treatment (including stimulant equivalent doses) or hormone levels between exposed and nonexposed groups. Childhood maltreatment was not associated with significant differences in the performance of cognitive tasks. In the patients receiving stimulants, the treatment dose was not associated with hormonal concentrations, severity of ADHD or cognitive performance (data not shown).

The plasma prolactin level was correlated with the plasma cortisol level ($r = 0.469$, $df = 75$, $p < 0.001$) and the salivary cortisol level measured at the clinic ($r = 0.463$, $df = 75$, $p < 0.001$). The plasma cortisol level was highly correlated with the salivary cortisol levels obtained at the same time at the clinic ($r = 0.858$, $df = 75$, $p < 0.001$). The correlation between the salivary cortisol level during two consecutive days was moderate for all measurement timepoints: cortisol at awakening ($r = 0.484$, $df = 74$, $p < 0.001$), cortisol 30' post-awakening ($r = 0.404$, $df = 74$, $p < 0.001$), 60' post-awakening ($r = 0.559$, $df = 74$, $p < 0.001$) and evening cortisol at 10 p.m. ($r = 0.461$, $df = 71$, $p < 0.001$).

Regarding menstrual cycle phases, 12 adolescents were at the follicular phase, 7 at the luteal phase, and 3 had missing data on the date of the last menstruation or irregular menstrual cycles that did not allow classification of the menstrual cycle phase. We found no differences in any HPA axis measure or prolactin concentrations between those who were in the early menstrual phase and those in the late menstrual phase.

3.2. Multiple linear regression analysis

3.2.1. Stress-related measurements performed at the clinic

The plasma prolactin concentrations were not associated with any cognitive domain or with ADHD severity (Table 2). The salivary cortisol levels measured on the day of cognitive assessment were related to ADHD-RS inattention scores with a moderating effect by childhood maltreatment: in adolescents exposed to more childhood maltreatment (higher CTQ scores), higher cortisol concentrations were associated with greater inattention symptoms of patients with ADHD, whereas in patients with exposure to lower childhood maltreatment, the opposite pattern was observed. This interaction is also described in Fig. 2. A sex-by-salivary cortisol concentration interaction was observed in relation to executive functioning. In girls, higher salivary cortisol concentrations measured in the clinic were associated with a poorer performance in executive functions, whereas an opposite pattern was observed in boys (Table 2; Fig. 3).

3.2.2. Stress-related hormone measurements performed at home

When analysing measurements performed at home over consecutive days, after adjustment for female sex, ADHD-RS total score, and CTQ total score, only the salivary cortisol levels at awakening were negatively associated with poorer cognitive performance in terms of attention and memory (Table 3). This means that adolescents with lower cortisol levels at awakening show poorer attention and memory performance. Neither the CAR nor the cortisol diurnal slope was associated with cognitive performance or ADHD symptoms. No significant interactions between CTQ or sex and any of the HPA axis hormone levels were observed.

4. Discussion

In our study, which included a sample of 76 adolescents with ADHD, we explored whether the levels of stress-related biomarkers measured either at the clinic or at home were associated with the clinical expression of ADHD. Regarding hormonal measurements performed at the clinic, female sex moderated the relationship between the salivary cortisol level and executive functioning (poorer functioning in girls with higher cortisol concentrations), whereas childhood maltreatment moderated the relationship between the salivary cortisol level and inattention symptoms of patients with ADHD (in adolescents with childhood maltreatment, higher cortisol was associated with more

Table 1
Clinical and hormonal data of the sample by childhood maltreatment.

	No CM (N = 42)		CM (N = 34)		T-test or Chi-square
	Mean or N	SD or %	Mean or N	SD or %	
Age	15.7	1.1	15.9	0.8	0.829
Female gender	13	31.0%	9	26.5%	0.668
Substance use					
Tobacco	2	4.8%	4	11.8%	0.399
Alcohol	4	9.5%	7	20.6%	0.204
Cannabis	1	2.4%	2	5.9%	0.584
Age of ADHD diagnosis	9.8	3.3	9.2	2.9	0.918
Treatments					
ADHD stimulant	37	88.1%	27	79.4%	0.302
ADHD non stimulant	0	0%	2	5.9%	0.197
Other treatments (no ADHD)	6	14.3%	1	2.9%	0.122
ADHD Rating Scale scores					
ADHD Rating Scale – Inattention subscale	12.7	7.4	17.0	8.0	0.021
ADHD Rating Scale – Hyperactivity subscale	7.4	6.6	8.7	6.2	0.390
Cognitive scores (CFA factors)					
Attention/memory	0.00	0.33	-0.01	0.26	0.883
Executive functioning	0.01	0.33	-0.02	0.20	0.554
Estimated intelligence quotient	100.4	12.3	99.0	8.9	0.567
Hormonal measures					
At the clinic (morning, 8:30h)					
Plasma prolactin (ng/ml)	18.6	13.5	15.6	6.9	0.347
Plasma total cortisol (ng/ml)	128.7	47.6	121.5	39.1	0.480
Salivary cortisol (ng/ml)	3.8	2.5	3.5	1.9	0.797
At home					
Cortisol at awakening (ng/ml)	2.7	1.3	1.5	1.8	0.604
CAR	8.5	231.6	66.6	238.7	0.288
Cortisol diurnal slope	-0.63	0.39	-0.62	0.45	0.957

Abbreviations: ADHD – Attention deficit hyperactivity disorder; CFA – Confirmatory factor analysis; CAR – Cortisol awakening response; CM – Childhood maltreatment.

Table 2

Results of the multiple linear regression analyses exploring the relationship between hormones (at the clinic), childhood maltreatment and cognitive and ADHD scores.

	Attention/memory ¹		Executive functioning ¹		ADHD-RS Inattention		ADHD-RS Hyperactivity	
	β	P	β	P	β	P	β	P
Prolactin	0.130	0.358	0.032	0.825	0.006	0.966	-0.181	0.205
Salivary cortisol	-0.199	0.126	-0.201	0.186	-0.706	0.031	0.045	0.732
Female sex	0.042	0.740	-1.435	0.020	-0.123	0.315	0.106	0.410
ADHD-RS total score	0.204	0.087	0.072	0.540				
CTQ total score	-0.039	0.740	-0.048	0.686	-0.766	0.043	0.063	0.593
Interaction between female sex and salivary cortisol			1.461	0.023				
Interaction between CTQ total score and salivary cortisol					1.310	0.009		

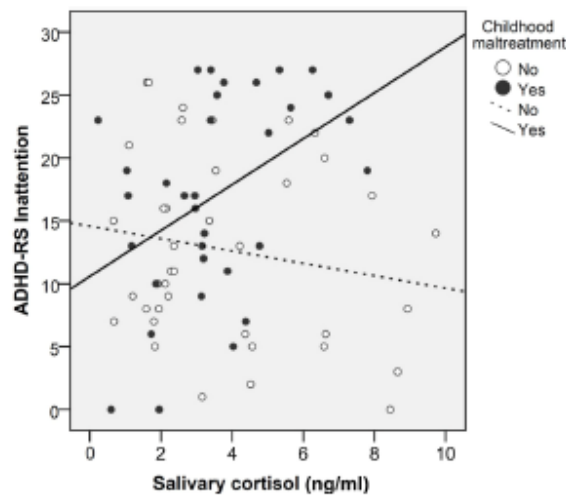
¹Both cognitive variables derived from a confirmatory factor analysis reflect poorer cognitive performance (higher scores indicate lower functioning).

Fig. 2. Scatterplot graph showing the moderating effect of childhood maltreatment on the relationship between salivary cortisol levels measured at the clinic and inattention symptoms of patients with ADHD. Abbreviations: ADHD – attention deficit hyperactivity disorder; ADHD-RS – attention deficit hyperactivity disorder – rating scale.

inattention symptoms). Prolactin levels were not associated with cognitive functioning or the severity of ADHD. Regarding HPA axis hormone levels measured at home, lower cortisol levels at awakening were associated with poorer executive functioning. Neither the CAR nor the cortisol diurnal slope was associated with cognitive functioning or the severity of ADHD.

Our results regarding higher inattention scores in ADHD participants exposed to childhood maltreatment are consistent with previous literature suggesting that early life stress is associated with the inattentive presentation of ADHD (Kennedy et al., 2016; Lugo-Candelas et al., 2020). Lugo-Candelas et al. (2020) also report that children between 5 and 15 years with an inattentive subtype of ADHD are at an increased risk for adverse childhood experiences over time.

Childhood maltreatment has an enduring impact on HPA axis function throughout development, with lower morning cortisol levels and a flattening of the diurnal cycle (Gonzales, 2013; Rami-Gonzales et al., 2001). Although no significant differences in HPA axis hormone levels between adolescents with or without childhood maltreatment were observed in our study, we did observe a moderating effect of childhood maltreatment on the association between salivary cortisol levels measured in the clinic and ADHD symptoms. Longitudinal studies have reported lower morning cortisol levels in ADHD adolescents with persistently high levels of hyperactivity/inattention symptoms since childhood (Ji et al., 2021). A recent meta-analysis also indicates that morning cortisol levels are lower in ADHD youths when compared to

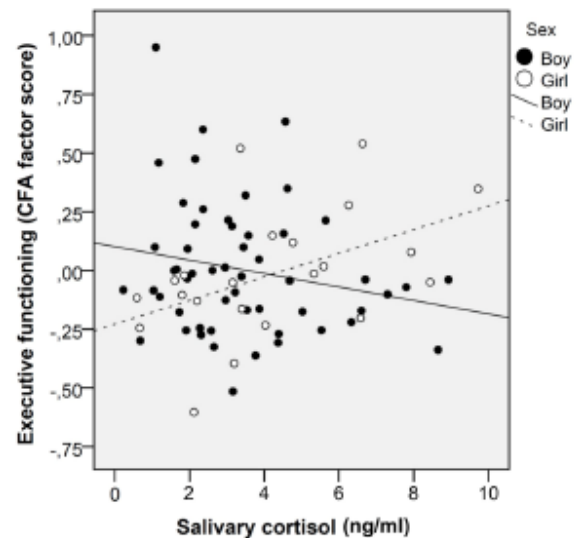


Fig. 3. Scatterplot graph showing the moderating effect of sex on the relationship between salivary cortisol levels measured at the clinic and executive functioning.

Abbreviations: CFA – Confirmatory factor analysis. CFA scores reflect poorer cognitive functioning (positive values indicate lower cognitive performance).

typically developing healthy youth (Chang et al., 2021). Although childhood trauma is thought to cause a hypoactivation of the HPA axis (Leneman et al., 2018; Kumata et al., 2017), our study suggests that in terms of the severity of inattention symptoms, a different pattern is observed based on the history of early life stress (higher morning cortisol levels in adolescents with more severe inattention symptoms and a history of childhood trauma; lower morning cortisol levels in adolescents with more severe inattention symptoms without a history of childhood trauma). Although this association seems unexpected, a previous study also found a similar interaction between childhood trauma and ADHD symptoms in relation to morning cortisol (Isaksson et al., 2013). They found a positive correlation in ADHD children between childhood adversity and the morning increase after awakening (Isaksson et al., 2013). However, our findings are difficult to compare to previous literature as most studies exploring HPA axis hormone levels and symptoms of patients with ADHD have not considered stress in early life as a covariable (Blomqvist et al., 2007; Kaneko et al., 1993; Ma et al., 2011).

Previous studies reported lower cortisol concentrations measure in the clinic (Ma et al., 2011) and at 30' postawakening (Blomqvist et al., 2007) or an altered diurnal rhythm (Kaneko et al., 1993) in ADHD patients with symptoms of hyperactivity compared to those with symptoms of inattention. However, other studies did not observe significant

Table 3

Results of the multiple linear regression analyses exploring the association between home-collected hormonal measures, childhood maltreatment and cognitive and ADHD symptoms.

	Attention/memory [†]		Executive functioning [†]		ADHD-RS Inattention		ADHD-RS Hyperactivity	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Cortisol at awakening	−0.398	0.035	−0.205	0.287	−0.184	0.329	−0.097	0.614
CAR	−0.080	0.616	0.094	0.569	0.041	0.799	−0.019	0.911
Cortisol diurnal slope	−0.379	0.058	−0.365	0.076	−0.186	0.352	−0.174	0.395
Female sex	0.100	0.388	0.000	0.999	−0.082	0.484	0.058	0.628
ADHD-RS total score	0.156	0.182	0.040	0.741				
CTQ total score	−0.067	0.567	−0.106	0.378	0.192	0.103	0.068	0.573

Abbreviations: ADHD – Attention deficit hyperactivity disorder; β – Standardized regression coefficient; ADHD-RS – Attention deficit hyperactivity disorder – rating scale; CAR – Cortisol awakening response; CTQ – Childhood trauma questionnaire.

[†]Both cognitive variables derived from a confirmatory factor analysis reflect poorer cognitive performance (higher scores indicate lower functioning).

differences in cortisol levels between patients with different ADHD subtypes (Angeli et al., 2018; Pesonen et al., 2011). Since childhood maltreatment only affected inattention scores in our sample, a lack of an effect on cortisol levels was not unexpected. Future studies need to control for stress in early life when exploring the role of the HPA in ADHD symptoms.

With respect to HPA axis measurements performed at home, we failed to identify significant associations between the CAR or the cortisol diurnal slope and either cognitive function or ADHD symptoms. Although some studies have reported a blunted CAR in ADHD patients compared to healthy controls (Angeli et al., 2018; Freitag et al., 2009; Okabe et al., 2017), no previous studies have explored whether the CAR is associated with cognitive functioning in ADHD patients. Interestingly, we found a negative association between cortisol levels at awakening and attention and memory problems (lower cortisol levels at awakening were associated with attention and memory impairment), which was not observed for salivary cortisol levels measured at the clinic. It is possible that salivary cortisol levels measured in the clinic are influenced by a certain degree of expectancy stress, and this fact can mask the relationship observed with awakening cortisol levels measured at home.

The sex-specific pattern in the association between salivary cortisol levels measured at the clinic and poorer executive functions is consistent with previous studies reporting the same sex-specific pattern in young undergraduate students (McCormick et al., 2007). In the latter study that assessed executive functioning with the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), perseverative errors were associated with higher salivary cortisol levels in women and fewer errors in men. In a recent study conducted in children at risk of developing ADHD, a sex by hair cortisol concentration interaction was found on working memory (Mann et al., 2021). In that study, higher hair cortisol concentration was associated with better working performance in boys but not girls. A similar pattern was observed in our sample in executive functioning tasks, which also included one spatial working memory task. Higher salivary cortisol was associated with better executive functioning in boys in our study, whereas girls with higher salivary cortisol concentrations had a poorer cognitive performance.

In contrast to our a priori hypothesis, we did not find an association between prolactin concentrations and poorer cognitive performance in processing speed. No previous studies have explored whether prolactin concentrations are associated with cognitive functioning in patients with ADHD. Previous studies reporting associations between prolactin levels and impaired cognition in populations with psychiatric disorders have been conducted in patients with psychotic disorders (Montalvo et al., 2014; Tost et al., 2020). Although hyperprolactinemia has been described in drug-naïve patients with first-episode psychosis (Gonzalez-Blanco et al., 2016), the precise mechanisms involved are unclear. It could be that increased prolactin concentrations reflect the stressful situation of suffering a psychotic outbreak, as the prolactin level increases with psychosocial stress (Armario et al., 1996; Lennartsson and Jonadottir, 2011). Alternatively, hyperprolactinemia might be secondary to altered dopamine regulation in the tuberoinfundibular pathway

(Labad, 2019). Our negative results might indicate that the potential role of prolactin in cognitive processes is less important in ADHD patients than in psychotic patients. It is also important to emphasize that in other psychiatric populations (e.g., early psychosis) and nonpsychiatric populations (e.g., prolactinoma) with positive associations between prolactin levels and cognitive impairment, the prolactin concentration is higher than that in our sample (Montalvo et al., 2014; Tost et al., 2020).

Some limitations of our study need to be mentioned. The relatively small sample size could have made it difficult to detect mild effects or interactions due to a lack of statistical power. For this reason, some exploratory analyses (e.g. comparison of HPA axis hormones by menstrual cycle in girls) are underpowered. The cross-sectional design does not allow us to infer causality. Childhood trauma was assessed with a self-reported instrument, which can result in recall bias. However, the CTQ is a validated psychometric instrument with good internal consistency and criterion-related validity in clinical and community samples (Majer et al., 2010). Regarding salivary measurements performed at home, objective monitoring of the sample times or awakening was not conducted, although all the parents were informed about the need for supervising the collection of samples at the scheduled time. A control group of healthy adolescents was not included; thus, our results are restricted to patients with an ADHD diagnosis.

It is important to mention that we used the “low to moderate” cut-off point of the CTQ for defining childhood trauma as a dichotomous variable. Therefore, the prevalence of childhood trauma in our sample was higher (44.2%) than if we chose the “moderate to severe” cut-off point (with this cut-off the prevalence of childhood trauma in our sample would be 14.3%). We decided to use the lower cut-off because we aimed to explore whether the presence of childhood trauma (even at lesser degrees) could moderate the relationship between stress-related measures and cognitive outcomes. Choosing a higher cut-off would have also reduced the statistical power of the analyses due to a much smaller subgroup of adolescents with severe childhood trauma.

Nevertheless, our study has some strengths, such as assessing different HPA axis hormone levels (in both plasma and saliva at the clinic and measurements performed at home, including the assessment of the CAR and the diurnal cortisol slope over two consecutive days) and the administration of a full cognitive battery. We also controlled all the analyses for the potential moderating effects of childhood maltreatment and sex.

In conclusion, our study suggests that HPA axis hormone levels are associated with the severity of cognitive and inattention symptoms of patients with ADHD and that childhood maltreatment and sex exert distinct moderating effects depending upon symptom type (childhood maltreatment for inattention, sex for executive functioning). Prolactin levels are not associated with cognitive performance or the severity of ADHD.

CRediT author statement

Marta Llorens: Conceptualization, Data curation, Formal analysis,

Investigation, Methodology; Project administration, Resources, Roles/ Writing - original draft, Writing - review & editing; Maria Barba: Data curation, Investigation, Methodology, Writing - review & editing; Jordi Torralba: Investigation, Resources; Roser Nadal: Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Writing - review & editing; Antonio Armario: Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Writing - review & editing; Humberto Gagliano: Data curation, Investigation, Resources; Maria Betriu: Investigation, Resources; Lara Urraca: Investigation, Resources; Itziar Montalvo: Methodology, Writing - review & editing; Rebeca Gracia: Investigation, Resources; Olga Giménez-Palop: Methodology, Writing - review & editing; Diego Palao: Writing - review & editing; Montserrat Pàmias: Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing; Javier Labad: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Software, Supervision, Visualization, Writing - review & editing.

Declaration of Competing interest

Javier Labad has received honoraria from lectures or advisory boards from Janssen, Otruka, Lundbeck and Angelini. Montserrat Pàmias has received honoraria for lectures or advisory boards from Takeda and Janssen. The other authors do not declare conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.041>.

References

- Angeli, E., Korpa, T., Johnson, E.O., Apostolaki, F., Papassotiropoulos, I., Chrousos, G.P., Pervanidou, P., 2018. Salivary cortisol and alpha-amylase diurnal profiles and stress reactivity in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychoneuroendocrinology* 90, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.026>.
- APA, 2013. American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth ed. American Journal of Psychiatry. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>.
- Armario, A., Martí, O., Molina, T., De Pablo, J., Valdes, M., 1996. Acute stress markers in humans: response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke. *Psychoneuroendocrinology* 21, 17–24. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0306-4530(95)00048-8).
- Barkley, R. a., 1997. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Behav. Psychol.* 121, 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>.
- Bender, R., Lange, S., 2001. Adjusting for multiple testing - when and how? *J. Clin. Epidemiol.* 54, 343–349. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00314-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00314-0).
- Bernstein, D.P., Fink, L., 1998. Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self-Report Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., Ahluwalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., Zule, W., 2003. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 27, 169–190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0).
- Blair, J., Adaway, J., Keevil, B., Ross, R., 2017. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000328>.
- Blomqvist, M., Holmberg, K., Lindblad, F., Fernell, E., Ek, U., Dahlöf, G., 2007. Salivary cortisol levels and dental anxiety in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur. J. Oral Sci.* 115, 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00423.x>.
- Bucci, M., Marques, S.S., Oh, D., Harris, N.B., 2016. Toxic stress in children and adolescents. *Adv. Pediatr.* 63, 403–428. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2016.04.002>.
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, F., Thorn, L., 2010. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.011>.
- Chang, J.P., Su, K.P., Mondelli, V., Pariante, C.M., 2021. Cortisol and inflammatory biomarker levels in youths with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a systematic review with meta-analysis. *Transl. Psychiatry* 11, 430. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01550-0>. PMID: 34413283; PMCID: PMC8377148.
- Chuang-Stein, C., Stryzszak, P., Dmitrienko, A., Offen, W., 2007. Challenge of multiple co-primary endpoints: a new approach. *Stat. Med.* 15 (26), 1181–1192. <https://doi.org/10.1002/sim.2604>. PMID: 16927251.
- Cullen, A.E., Zunszain, P.A., Dickson, H., Roberts, R.E., Fisher, H.L., Pariante, C.M., Laurens, K.R., 2014. Cortisol awakening response and diurnal cortisol among children at elevated risk for schizophrenia: relationship to psychosocial stress and cognition. *Psychoneuroendocrinology* 46, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.010>.
- Fox, S.E., Levitt, P., Nelson, C.A., 2010. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev.* 81, 28–40. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01380.x>.
- Fray, P.J., Robbins, T.W., 1996. CANTAB battery: proposed utility in neurotoxicology. In: *Neurotoxicology and Teratology*. Elsevier Inc., pp. 499–504. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(96\)00027-X](https://doi.org/10.1016/0892-0362(96)00027-X).
- Freitag, C.M., Häng, S., Palmason, H., Meyer, J., Wüst, S., Seitz, C., 2009. Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1019–1028. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.018>.
- Fried, R., DiSalvo, M., Kelberman, C., Biederman, J., 2019. Can the CANTAB identify adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? A controlled study. *Appl. Neuropsychol.* 1–10. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1633328>.
- Gonzalez-Blanco, L., Greenhalgh, A.M.D., Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., Miller, B. J., Kirkpatrick, B., 2016. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 174, 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.018>.
- Gonzalez, A., 2013. The impact of childhood maltreatment on biological systems: implications for clinical interventions. *Paediatr. Child Health* 18, 415–418. <https://doi.org/10.1093/pch/18.8.415>.
- Haring, L., Möttus, R., Koch, K., Trei, M., Maron, E., 2015. Factorial validity, measurement equivalence and cognitive performance of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) between patients with first-episode psychosis and healthy volunteers. *Psychol. Med.* 45, 1919–1929. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003018>.
- Hollanders, J.J., van der Voorn, B., Rotteveel, J., Finken, M.J.J., 2017. Is HPA axis reactivity in childhood gender-specific? A systematic review. *Biol. Sex Differ.* 8, 23. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0144-8>.
- Imeraj, L., Antrop, I., Roeyers, H., Swanson, J., Descheppe, E., Bal, S., Deboutte, D., 2012. Time-of-day effects in arousal: disrupted diurnal cortisol profiles in children with ADHD. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* 53, 782–789. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610>.
- Isaksson, J., Nilsson, K.W., Lindblad, F., 2013. Early psychosocial adversity and cortisol levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.* 22, 425–432. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0383-0>.
- Ji, D., Floridi, E., Papachristou, E., Francesconi, M., 2021. Childhood trajectories of hyperactivity/inattention symptoms and diurnal cortisol in middle adolescence: results from a UK birth cohort. *J. Atten. Disord.* <https://doi.org/10.1177/10870547211036755>. Online ahead of print.
- Juruena, M.F., Bourne, M., Young, A.H., Cleare, A.J., 2021. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis dysfunction by early life stress, 759:136037 *Neurosci. Lett.* 10. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136037>. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116195.2021.02526.x.
- Kaess, M., Whittle, S., O'Brien-Simpson, L., Allen, N.B., Simmons, J.G., 2018. Childhood maltreatment, pituitary volume and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal axis - evidence for a maltreatment-related attenuation. *Psychoneuroendocrinology* 98, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.004>. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30098511.
- Kaneko, M., Hoshino, Y., Hashimoto, S., Okano, T., Kumashiro, H., 1993. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 23, 59–65. <https://doi.org/10.1007/BF01066418>.
- Kaufman, A.S., Raiford, S.E., Coatsworth, D.L., 2016. Intelligent Testing with the WISC-V. Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Rutter, M., Schlotz, W., Sonuga-Barke, E.J.S., 2016. Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* 57, 1113–1125. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12576>.
- Kessler, C.L., Vrshek-Schallhorn, S., Mineka, S., Zinbarg, R.E., Craske, M., Adam, E.K., 2021. Experiences of adversity in childhood and adolescence and cortisol in late adolescence. *Dev. Psychopathol.* 8, 1–16. <https://doi.org/10.1017/S0954579421001152>.
- King, J.A., Barkley, R.A., Barrett, S., 1998. Attention-deficit hyperactivity disorder and the stress response. *Biol. Psychiatr.* 44, 72–74. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00507-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00507-6).
- Kumsta, R., Schlotz, W., Golm, D., Moser, D., Kennedy, M., Knights, N., Kreppner, J., Maughan, B., Rutter, M., Sonuga-Barke, E., 2017. HPA axis dysregulation in adult adoptees twenty years after severe institutional deprivation in childhood. *Psychoneuroendocrinology* 86, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.021>.
- Labad, J., Soria, V., Salvat-Pujol, N., Segalías, C., Real, E., Urretavizcaya, M., de Arriba-Arnau, A., Ferrer, A., Crespo, J.M., Jiménez-Murcia, S., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Menchón, J.M., 2018. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in the comorbidity between obsessive-compulsive disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology* 93, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.04.008>.
- Labad, J., 2019. The role of cortisol and prolactin in the pathogenesis and clinical expression of psychotic disorders. *Psychoneuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.028>.
- Lennartsson, A.K., Jonsdottir, L.H., 2011. Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1530–1539. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.007>.
- Leneman, K.B., Donzella, B., Desjardins, C.D., Miller, B.S., Gunnar, M.R., 2018. The slope of cortisol from awakening to 30 min post-wake in post-institutionalized children

- and early adolescents. *Psychoneuroendocrinology* 96, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.011>.
- Leppert, B., Millard, L.A.C., Riglin, L., Davey Smith, G., Thapar, A., Tilling, K., Walton, E., Stergiakouli, E., 2020. A cross-disorder PRS-pheWAS of 5 major psychiatric disorders in UK Biobank. *PLoS Genet.* 16, e1008185 <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008185>.
- Luciana, M., 2003. Practitioner review: computerized assessment of neuropsychological function in children: clinical and research applications of the Cambridge neuropsychological testing automated battery (CANTAB). *J. Child Psychol. Psychiatry Allied Discip.* 44, 649–663. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00152>.
- Lugo-Candelas, C., Corbell, T., Wall, M., Posner, J., Bird, H., Canino, G., Fisher, P.W., Suglia, S.F., Duarte, C.S., 2020. ADHD and risk for subsequent adverse childhood experiences: understanding the cycle of adversity. *JCPP (J. Child Psychol. Psychiatry)*. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13352>.
- Ma, L., Chen, Y.H., Chen, H., Liu, Y.Y., Wang, Y.X., 2011. The function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with ADHD. *Brain Res.* 1368, 159–162. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.045>.
- Mann, C., Schlotz, S., Cosan, A., Becker, K., Skoluda, N., Nater, U.M., Pauli-Pott, U., 2021. Hair cortisol concentration and neurocognitive functions in preschool children at risk of developing attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 131, 105322. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105322>.
- McCormick, C.M., Lewis, E., Somley, B., Kahana, T.A., 2007. Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in men and women. *Physiol. Behav.* 91, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.01.020>.
- McEwen, B.S., 1998. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 840, 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>.
- McEwen, Bruce S., 1998. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 840, 33–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>.
- Montalvo, I., Gutiérrez-Zotes, A., Creus, M., Monseny, R., Ortega, L., Franch, J., Lawrie, S.M., Reynolds, R.M., Vilella, E., Labad, J., 2014. Increased prolactin levels are associated with impaired processing speed in subjects with early psychosis. *PLoS One* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089428>.
- Okabe, R., Okamura, H., Egami, C., Tada, Y., Anai, C., Mukasa, A., Iemura, A., Nagamitsu, S., Furusho, J., Matsushita, T., Yamashita, Y., 2017. Increased cortisol awakening response after completing the summer treatment program in children with ADHD. *Brain Dev.* 39, 583–592. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.03.001>.
- Ouyang, L., Fang, X., Mercy, J., Perou, R., Grosse, S.D., 2008. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: a population-based study. *J. Pediatr.* 153, 851–856. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.06.002>.
- Perogramvros, I., Keevil, B.G., Ray, D.W., Trainer, P.J., 2010. Salivary cortisone is a potential biomarker for serum free cortisol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 4951–4958. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1215>.
- Pesonen, A.K., Kajantie, E., Jones, A., Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., Eriksson, J.G., Strandberg, T.E., Rääkkönen, K., 2011. Symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in children are associated with cortisol responses to psychosocial stress but not with daily cortisol levels. *J. Psychiatr. Res.* 45, 1471–1476. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.07.002>.
- Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H., 2003. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28, 916–931. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00108-7).
- Rami-Gonzalez, L., Bernardo, M., Bogert, T., Salamero, M., Gil-Verona, J. a, Junque, C., 2001. Subtypes of memory dysfunction associated with ECT: characteristics and neurobiological bases. *J. ECT* 17, 129–135. <https://doi.org/10.1097/00124509-200106000-00008>.
- Ribasés, M., Hervás, A., Ramos-Quiroga, J.A., Bosch, R., Bielsa, A., Gastaminza, X., Fernández-Anguiano, M., Nogueira, M., Gómez-Barros, N., Valero, S., Gratacós, M., Estivill, X., Casas, M., Cormand, B., Bayés, M., 2008. Association study of 10 genes encoding neurotrophic factors and their receptors in adult and child attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatr.* 63, 935–945. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.11.004>.
- Rubia, K., Nagarajan, S.S., Su, L., De Berardis, D., 2018. Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and its Clinical Translation This Review Focuses on the Cognitive Neuroscience of Attention Deficit Hyperactivity. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00100>.
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S.V., Gennarelli, M., 2012. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.015>.
- Snoek, H., Van Goozen, S.H.M., Matthys, W., Buitelaar, J.K., Van Engeland, H., 2004. Stress responsivity in children with externalizing behavior disorders. *Dev. Psychopathol.* 16, 389–406. <https://doi.org/10.1017/S0954579404044578>.
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B.M., Adam, E.K., Pruessner, J.C., Wüst, S., Dockray, S., Smyth, N., Evans, P., Hellhammer, D.H., Miller, R., Wetherell, M.A., Lupien, S.J., Clow, A., 2016. Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.010>.
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., Glasziou, P., 2015. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 135, e994–1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>.
- Tost, M., Monreal, J.A., Armario, A., Barbero, J.D., Cobo, J., García-Rizo, C., Bioque, M., Usall, J., Huerta-Ramos, E., Soria, V., Labad, J., Pilar, A., Barbero, J.D., Bioque, M., Jestá, C., del Cacho, N., García-Rizo, C., Labad, J., Martín-Blanco, A., Monreal, J.A., Montalvo, I., Portella, M., Real, E., Rubio, E., Soria, V., Usall, J., 2020. Targeting hormones for improving cognition in major mood disorders and schizophrenia: thyroid hormones and prolactin. *Clin. Drug Invest.* <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00854-w>.
- Tsai, M.-C., Jhang, K.-J., Lee, C.-T., Lin, Y.-F., Strong, C., Lin, Y.-C., Hsieh, Y.-P., Lin, C.-Y., 2020. Effects of childhood adversity and its interaction with the MAOA, BDNF, and COMT polymorphisms on subclinical attention deficit/hyperactivity symptoms in generally healthy youth. *Children* 7, 122. <https://doi.org/10.3390/children7090122>.
- Vallejo-Valdivielso, M., Soutullo, C.A., de Castro-Mangano, P., Marín-Méndez, J.J., Díez-Suárez, A., 2019. Validation of a Spanish-language version of the ADHD rating scale IV in a Spanish sample. *Neurol.* 93, 563–572. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.05.007> (English Ed).
- Wolkowitz, O.M., Burke, H., Epel, E.S., Reus, V.I., 2009. Glucocorticoids, mood, memory, and mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1179, 19–40. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04980.x>.
- Zhang, S., Faries, D.E., Vowles, M., Michelson, D., 2005. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 14, 186–201. <https://doi.org/10.1002/mpr.7>.
- Zwicker, A., MacKenzie, L.E., Drobina, V., Bagher, A.M., Howes Vallis, E., Propper, L., Bagnell, A., Abidi, S., Pavlova, B., Alda, M., Denovan-Wright, E.M., Uher, R., 2020. Neurodevelopmental and genetic determinants of exposure to adversity among youth at risk for mental illness. *JCPP (J. Child Psychol. Psychiatry)* 61, 536–544. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13159>.

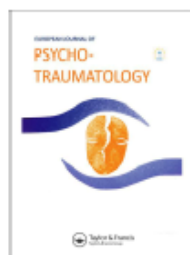
Table S1. Description of CANTAB variables included in the confirmatory factorial analysis

	Variable number [†]	Test	Variable	Meaning
RTI	1	RTIFMDMT	RTI Median Five-Choice Movement Time: The median time taken for a subject to release the response button and select the target stimulus after it flashed yellow on screen. Calculated across correct, assessed trials in which the stimulus could appear in any one of five locations. Measured in milliseconds.	higher scores indicate worse performance
	2	RTIFMDRT	RTI Median Five-Choice Reaction Time: The median duration it took for a subject to release the response button after the presentation of a target stimulus. Calculated across correct, assessed trials in which the stimulus could appear in any one of five locations. Measured in milliseconds.	higher scores indicate worse performance
MTT	3	MTTLMDD	MTT Reaction latency (median): The median latency of response (from stimulus appearance to button press). Calculated across all correct, assessed trials.	higher scores indicate worse performance
	4	MTTMTCMD	MTT Multitasking cost (median): The difference between the median latency of response (from stimulus appearance to button press) during assessed blocks in which both rules are used versus assessed blocks in which only a single rule is used. Calculated by subtracting the median latency of response during single task block(s) from the median latency of response during multitasking block(s). A positive score indicates that the subject responds more slowly during multitasking blocks, and indicates a higher cost of managing multiple sources of information.	measure sense is complex_ see description
RVP	5	RVPMDL	RVP Median Response Latency: The median response latency on trials where the subject responded correctly. Calculated across all assessed trials.	higher scores indicate worse performance
	6	RVPA	RVP A prime: is the signal detection measure of a subject's sensitivity to the target sequence (string of three numbers), regardless of response tendency (the expected range is 0.00 to 1.00; bad to good). In essence, this metric is a measure of how good the subject is at detecting target sequences.	higher scores indicate better performance
	7	RVPPFA	RVP Probability of False Alarm: The number of sequence presentations that were false alarms divided by the number of sequence presentations that were false alarms plus the number of sequence presentations that were correct rejections: (False Alarms ÷ (False Alarms + Correct Rejections))	higher scores indicate worse performance
SST	8	SSTSSRT	SST Stop Signal Reaction Time: The estimate of time where an individual can successfully inhibit their responses 50% of the time. This covert measurement is sampled from the length of time between the go stimulus and the stop stimulus at which the subject is able to successfully inhibit their response on 50% of the trials. We can infer that this is the time before which all actions become ballistic and the subject is no longer able to cancel their action selection.	higher scores indicate worse performance
SWM	9	SWMBE4	SWM Between errors 4 boxes: The number of times a subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 4 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	10	SWMBE6	SWM Between errors 6 boxes: The number of times the subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 6 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	11	SWMBE8	SWM Between errors 8 boxes: The number of times the subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 8 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	12	SWMS	SWM Strategy (6-8 boxes): The number of times a subject begins a new search pattern from the same box they started with previously. If they always begin a search from the same starting point we infer that the subject is employing a planned strategy for finding the tokens. Therefore a low score indicates high strategy use (1 = they always begin the search from the same box), a high score indicates that they are beginning their searches from many different boxes. Calculated across assessed trials with 6 tokens or more.	higher scores indicate worse performance
VRM	13	VRMDRTC	VRM Delayed Recognition: Total Correct: The total number of target words that the subject correctly recognises in the delayed recognition phase, plus the total number of distractor words that the subject correctly rejects.	higher scores indicate better performance
	14	VRMFRDS	VRM Free Recall: Distinct Stimuli: The total number of distinct words that are correctly recalled from the presentation phase by the subject during the immediate free recall stage.	higher scores indicate better performance
	15	VRMIRTC	VRM Immediate Recognition: Total Correct: The total number of target words that the subject correctly recognises, plus the total number of distractor words that the subject correctly rejects.	higher scores indicate better performance
OTS	16	OTSPSFC	OTS Problems Solved on First Choice: The total number of assessed trials where the subject chose the correct answer on their first attempt. Calculated across all assessed trials.	higher scores indicate better performance

[†]The number of variable refers to the confirmatory factor analysis (Figure 1).

Abbreviations: RTI= Reaction Time, MTT= Multitasking Test, RVP=Rapid Visual Information Processing, SST= Stop Signal Task, SWM= Spatial Working Memory, VRM= Verbal Recognition Memory, OTS= One Touch Stockings of Cambridge.

Annex 2. Estudi 2. Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD



European Journal of Psychotraumatology



ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/zept20>

Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD

Marta Llorens, Maria Barba, Jordi Torralbas-Ortega, Roser Nadal, Antonio Armario, Humberto Gagliano, Lara Urraca, Susana Pujol, Itziar Montalvo, Rebeca Gracia, Diana Polo, Laura González-Riesco, Josep Lluís Matalí, Diego Palao, Montserrat Pàmias & Javier Labad

To cite this article: Marta Llorens, Maria Barba, Jordi Torralbas-Ortega, Roser Nadal, Antonio Armario, Humberto Gagliano, Lara Urraca, Susana Pujol, Itziar Montalvo, Rebeca Gracia, Diana Polo, Laura González-Riesco, Josep Lluís Matalí, Diego Palao, Montserrat Pàmias & Javier Labad (2023) Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD, *European Journal of Psychotraumatology*, 14:2, 2281752, DOI: [10.1080/20008066.2023.2281752](https://doi.org/10.1080/20008066.2023.2281752)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/20008066.2023.2281752>



© 2023 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



[View supplementary material](#)



Published online: 21 Nov 2023.



[Submit your article to this journal](#)



Article views: 642




[View related articles](#)



[View Crossmark data](#)

Relationship between hair cortisol concentrations and cognitive functioning in adolescents with ADHD

Marta Llorens^{a,b}, Maria Barba^c, Jordi Torralbas-Ortega^d, Roser Nadal^{e,f,g}, Antonio Armario^{e,f,g,h}, Humberto Gagliano^h, Lara Urraca^c, Susana Pujol^c, Itziar Montalvo^{b,c,e,g,i}, Rebeca Gracia^{b,c}, Diana Polo^a, Laura González-Riesco^a, Josep Lluís Matalí^{a,h,g,j}, Diego Palao^{b,c,e,g,i}, Montserrat Pàmias^{b,c,e,g,i} and Javier Labad ^{b,e,g,i,k}

^aDepartment of Child and Adolescent Mental Health, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ^bDepartment of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ^cDepartment of Mental Health, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Spain; ^dNursing Care Research Group, Sant Pau Biomedical Research Institute (IB SANTPAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ^eInstitut de Neurociències, Translational Neuroscience Research Unit (ISPT-INC-UAB), Sabadell, Spain; ^fPsicobiology Unit, Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ^gCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain; ^hAnimal Physiology Unit (Department of Cellular Biology, Physiology and Immunology), Faculty of Biosciences, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ⁱInstitut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT), Sabadell, Spain; ^jChild and Adolescent Mental Health Research Group, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain; ^kDepartment of Mental Health, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain

ABSTRACT

Background: Our study aimed to explore whether the hair cortisol concentration (HCC), a measure of long-term cortisol output, is associated with poorer cognitive functioning in adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD). We further aimed to test the potential moderating effects of sex and childhood maltreatment.

Methods: In this cross-sectional study, fifty-three adolescents with ADHD were studied. The ADHD Rating Scale (ADHD-RS) and Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) were administered. Seven cognitive tasks from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) were administered, and two cognitive factors (attention and memory and executive functioning) were identified by confirmatory factor analysis. A 3-cm hair sample from the posterior vertex region of the head was obtained. HCCs were determined by a high-sensitivity enzyme immunoassay kit. Multiple linear regression analyses were used to explore the association between HCCs and either cognitive performance or ADHD severity while adjusting for sex, childhood maltreatment and the ADHD-RS total score.

Results: Sex moderated the relationship between HCCs and attention/memory confirmatory factor analysis (CFA) scores, with better performance in boys with higher HCCs. HCCs were not associated with executive functioning or ADHD symptoms. Childhood maltreatment was associated with inattention symptoms in adolescents with ADHD.

Conclusions: Our study suggests that HCCs are positively associated with attention and memory performance in adolescents with ADHD, with a moderating effect of sex (the relationship is strongest in boys).

Relación entre las concentraciones de cortisol capilar y el funcionamiento cognitivo en adolescentes con TDAH

Antecedentes: Nuestro estudio tuvo como objetivo explorar si la concentración de cortisol en el cabello (CCC), una medida de la producción de cortisol a largo plazo, se asocia con un peor funcionamiento cognitivo en adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Además, nuestro objetivo era probar los posibles efectos moderadores del sexo y el maltrato infantil.

Métodos: En este estudio transversal se estudiaron cincuenta y tres adolescentes con TDAH. Se administraron la Escala de Calificación del TDAH (ADHD-RS) y el Cuestionario de Trauma Infantil (CTQ). Se administraron siete tareas cognitivas de la batería automatizada de pruebas neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB) y se identificaron dos factores cognitivos (atención, memoria y funcionamiento ejecutivo) mediante análisis factorial confirmatorio. Se obtuvo una muestra de cabello de 3 cm de la región del vértice posterior de la cabeza. Las CCCs se determinaron mediante un kit de inmunoensayo enzimático de alta sensibilidad. Se utilizaron análisis de regresión lineal múltiple para explorar la asociación entre las CCCs y el rendimiento cognitivo o la

ARTICLE HISTORY

Received 22 May 2023
Revised 29 September 2023
Accepted 3 October 2023

KEYWORDS

Cortisol; stress; ADHD; cognition; childhood trauma; sex

PALABRAS CLAVE



TDAH; cortisol; cognición; trauma infantil; sexo

关键词

ADHD; 皮质醇; 认知; 童年期创伤; 性别

HIGHLIGHTS

- We studied the relationship between cortisol and cognition in adolescents with ADHD.
- Hair cortisol concentrations (HCCs) were determined.
- We explored the moderating effects of sex and childhood trauma.
- Sex moderated the relationship between HCCs and attention and memory.
- Childhood trauma did not moderate the relationship between HCCs and cognition.

CONTACT Javier Labad  jabad@csdm.cat; labadji@gmail.com  Department of Psychiatry and Forensic Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Bellaterra, Spain

 Supplemental data for this article can be accessed online at <https://doi.org/10.1080/2008066.2023.2281752>.

© 2023 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The terms on which this article has been published allow the posting of the Accepted Manuscript in a repository by the author(s) or with their consent.

gravedad del TDAH mientras se ajustaba por sexo, maltrato infantil y puntuación total del ADHD-RS.

Resultados: El sexo moderó la relación entre las CCCs y las puntuaciones del análisis factorial confirmatorio (AFC) de atención/memoria, con mejor rendimiento en los niños varones con CCCs más altos. Los CCC no se asociaron con el funcionamiento ejecutivo ni con los síntomas de falta de atención en adolescentes con TDAH.

Conclusiones: Nuestro estudio sugiere que las CCCs se asocian positivamente con el rendimiento de atención y memoria en adolescentes con TDAH, con un efecto moderador del sexo (la relación es más fuerte en los niños varones).

ADHD 青少年患者头发皮质醇浓度与认知功能之间的关系

背景: 我们的研究旨在探讨头发皮质醇浓度 (HCC) (衡量长期皮质醇输出量的指标) 是否与患有注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 的青少年认知功能较差有关。我们进一步旨在检验性别和童年期虐待的潜在调节作用。

方法: 在这项横断面研究中, 对 53 名患有 ADHD 的青少年进行了研究。使用了 ADHD 评定量表 (ADHD-RS) 和儿童创伤问卷 (CTQ)。使用了剑桥神经心理学测试自动组 (CANTAB) 的七项认知任务, 并通过验证性因素分析确定了两个认知因素 (注意力与记忆力和执行功能)。从头部后顶点区域获取 3 厘米的头发样本。通过高灵敏度免疫分析试剂盒测定 HCC。使用多元线性回归分析探讨 HCC 与认知表现或 ADHD 严重程度之间的关联, 同时调整性别、童年期虐待和 ADHD-RS 总分。

结果: 性别调节了 HCC 与注意力/记忆验证性因素分析 (CFA) 分数之间的关系, 患有 HCC 较高的男孩表现更好。HCC 与执行功能或 ADHD 症状无关。童年期虐待与 ADHD 青少年的注意力不集中症状有关。

结论: 我们的研究表明, HCC 与 ADHD 青少年的注意力和记忆力表现呈正相关, 性别具有调节作用 (这种关系在男孩中最强)。

1. Introduction

Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis occurs through specific underlying pathogenic mechanisms and developmental pathways in several psychiatric disorders (Lupien et al., 2009; Strüber et al., 2014). This dysregulation may be related to prolonged exposure to stress, genetic factors and gene-environment interactions (Strüber et al., 2014). HPA axis function has been extensively studied in individuals with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), with meta-analyses reporting a lower basal cortisol level (in both serum and saliva samples) in children and adolescents with ADHD. However, substantial heterogeneity has been found in the effects reported by individual studies (Scassellati et al., 2012). Potential moderating variables need to be considered when exploring the role of the HPA axis in ADHD, such as sex differences, symptom presentation and environmental conditions, which can explain the heterogeneity observed (Pauli-Pott et al., 2023).

In recent years, hair cortisol concentrations (HCCs) have been increasingly established as a measure of long-term cumulative cortisol levels (Gray et al., 2018; Stalder et al., 2016). Hair cortisol may be a promising noninvasive measure of chronic stress in children and adolescents, but a better comprehension of the association of HCCs with stressors and trauma exposure is required before it can be used as a biomarker (Gray et al., 2018). Heterogeneous results have been reported in previous studies regarding the relationship between HCCs and sex (male sex

is associated with higher cortisol secretion), age and vulnerable developmental stages, trauma exposure or socioeconomic status (Gray et al., 2018). The complex interaction between neurodevelopmental, social and emotional problems and chronic stress, which negatively affects cognitive performance, behaviour and emotion regulation, must be accounted for (Anand et al., 2020).

ADHD is a prevalent neurodevelopmental disorder (Thomas et al., 2015) with core cognitive alterations, including impairment in sustained attention, executive functioning, working memory and self-regulation (Barkley, 1997). ADHD has been associated with substantially poorer quality of life, especially in the psychosocial domain, and has impacts on the school, emotional and social subdomains (Wanni Arachchige Dona et al., 2023). Despite the high heritability of ADHD, there is also significant heterogeneity in ADHD symptoms (Luo et al., 2019). The phenotypic presentation of ADHD symptoms may differ, with symptoms of inattention, hyperactivity or impulsivity predominating, and could be accompanied by externalizing and internalizing disorders (Luo et al., 2019). Moreover, there are considerable sex differences in this symptomatic presentation and in prevalence rates (Hinshaw et al., 2022). Given that HPA axis function differs between sexes, shows heritability by adjusting to environmental conditions and is related to neurocognitive and emotional functions, a nonuniform pattern of HPA axis dysregulation is likely to be found in children and adolescents with ADHD (Pauli-Pott et al., 2023).

Regarding neuropsychological deficits, ADHD is characterized by deficits in multiple, relatively independent, cognitive domains. It is well known that the executive functions of inhibitory control, working memory, delay aversion, vigilance and planning are impaired in children with ADHD. These deficits, in line with current aetiological models that assume multiple causal pathways in the disorder, are not uniformly present in all patients with ADHD and characterize specific subtypes (Faraone et al., 2015). These primary deficits involve the maturation of hippocampal and prefrontal brain circuitry (Depue et al., 2010). Importantly, it is known that activity in these areas is modulated by glucocorticoid secretion (Schwabe et al., 2012). Several studies including children have reported a negative association between HCCs and cognitive performance (Armstrong-Carter et al., 2020; Kim et al., 2022; Ogawa et al., 2017). In a cross-sectional study, an age-dependent association was found between HCCs and executive functioning in children; a higher HCC predicted worse executive functioning in children younger than 9 years old but not in older children (DePasquale et al., 2021).

Some research groups have explored the association between HCCs and ADHD. Pauli-Pott et al. (Pauli-Pott et al., 2017) found a significant sex-by-ADHD symptom interaction with HCCs, with an association between low hair cortisol concentrations and the severity of ADHD symptoms in boys, particularly those exposed to family adversity. This same group also found that lower HCCs at the age of 4–5 years predicted an ADHD diagnosis at the age of 8 years, with this association being more pronounced in boys and mainly based on inattention symptoms (Pauli-Pott et al., 2019). Focusing on neurocognitive deficits, Mann et al. (Mann et al., 2021) also found sex differences in the association between HCCs and cognitive functioning in a sample of preschool children at risk of developing ADHD, with a sex-by-HCC interaction for working memory performance (low HCCs were correlated with low working memory capacity in boys). Although psychosocial risk was assessed in this previous study, potential interactions between childhood maltreatment and HPA axis measures were not considered. Later studies by the same research group suggested that it would be particularly valuable to consider maltreatment as a potential moderator of this association (Pauli-Pott et al., 2023). In the same way, previous research by our group provided support for childhood maltreatment as a moderator of the relationship between HPA axis measures and cognition in individuals with ADHD (Llorens et al., 2022).

According to the previous literature summarized above, potential moderating factors should be considered in the relationship among HCCs, cognition and ADHD symptoms. First, significant sex differences emerged in the interaction between HCCs and

working memory in preschool boys at risk of developing ADHD (a low HCC correlated with a low working memory capacity) (Mann et al., 2021). Second, exposure to environmental adversity, specifically childhood maltreatment, which is especially prevalent in individuals with psychiatric disorders (Teicher et al., 2022), has been related to ADHD (Craig et al., 2020), HCCs (Keresztes et al., 2020; White et al., 2017) and cognitive deficits (Raffington et al., 2018).

Given the limited published work on the determinants of HCCs in adolescents and the potential benefit of better characterizing adolescents with ADHD, the main aim of our study was to test whether HCCs were associated with poorer cognitive functioning in adolescents with ADHD. Second, we characterized the potential moderating effects of sex and childhood maltreatment. Finally, we also wanted to explore the significant links among HCCs, cognitive function, and ADHD symptoms.

2. Methods

2.1. Participants

In this cross-sectional study, we studied 53 (34 boys and 19 girls) 14- to 17-year-old outpatients who were treated at the Children and Adolescents Mental Health Centre of Sabadell (Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell, Spain). All patients met the criteria for an ADHD diagnosis according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). The diagnosis of ADHD was made by experienced child and adolescent psychiatrists following the gold standard recommendations, which usually require a structured battery of neuropsychological tests, parent and teacher reports, and in-depth clinical interviews (Langevin et al., 2023). All adolescents participated in a previous study (Llorens et al., 2022) that included a sample of 78 patients (56 boys and 22 girls). From this total sample, adolescents exposed to childhood maltreatment (34 adolescents) showed significantly higher scores for inattention symptoms, but there were no differences in age, sex, age at ADHD diagnosis, substance use, estimated intelligence quotient, comorbidities, ADHD severity, pharmacological treatment or hormone levels between the exposed and nonexposed groups. The exclusion criteria were intellectual disability, other neurodevelopmental disorders, having received antipsychotic treatment in the previous 2 months, neurological disease, growth retardation, endocrine disorders or having received glucocorticoid or contraceptive treatments. From the total sample, we included 53 participants who had available hair samples that allowed us to calculate their HCC.

Ethical approval of our study was obtained from the Committee for Ethical Clinical Investigation of the

Hospital Parc Taulí de Sabadell (2018526). Written informed consent was obtained from all the participants and their guardians.

2.2. Clinical variables

A full description of the clinical and psychometric examination of all participants is described elsewhere (Llorens et al., 2022). In brief, sociodemographic and clinical data including race/ethnicity were recorded using semistructured interviews, conducted and recorded by investigators following AMA Manual of Style committee recommendations (Flanagin et al., 2021). Stimulant doses were recoded as methylphenidate equivalents (mg/day) (Llorens et al., 2022).

ADHD severity was assessed with the Attention Deficit Hyperactivity Disorder-Rating Scale (ADHD-RS-IV), which allowed us to obtain two subscores (inattention and hyperactivity) (Vallejo-Valdivielso et al., 2019).

Childhood maltreatment was assessed with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 2003). This self-report instrument explores five dimensions (emotional, physical and sexual abuse and emotional and physical neglect) of childhood trauma and gives an overall score by summing all five subscores. This instrument is recommended in childhood maltreatment research for collecting adequate data on exposure to maltreatment in a matter of minutes and is a validated instrument with high test-retest reliability (Teicher et al., 2022).

2.3. Cognitive assessment

To assess intellectual disability, intelligence quotients (IQs) were estimated with two subtests (the Vocabulary and Cubes subtests) of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-V).

The Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB) (Fray & Robbins, 1996) was used to assess cognitive abilities. The CANTAB is a widely used computerized assessment battery (Fried et al., 2019; Luciana, 2003). All subjects completed the following seven CANTAB cognitive tasks: the reaction time (RTI), rapid visual information processing (RVP), stop signal task (SST), spatial working memory (SWM), verbal recognition memory (VRM), and one touch stockings (OTS) tests and the multitasking test (MTT). These tasks were chosen following the recommended CANTAB test battery for ADHD, considering the core cognitive ADHD impairments. Every task included more than one variable for each domain, so we conducted a confirmatory factor analysis (CFA) to combine all cognitive tests into two dimensions according to previous studies: the attention and memory (composed of the RTI, RVP and VRM tests) and executive functioning (composed of the MTT and

SST, SWM, and OTS tests) dimensions (Haring et al., 2015). The two CFA factors were used to assess cognitive performance (higher scores indicated poorer cognition) (Llorens et al., 2022).

All psychometric tests were administered on the same day as the cognitive assessment.

2.4. Cortisol measurement

Several thin hair strands were cut as close as possible to the scalp from the posterior vertex region of the head. The first proximal 3-cm segment was used for the determination of the HCC, which is thought to reflect the cumulative cortisol secretion over the past 3 months (Stalder et al., 2016).

Preparation of the hair samples included weighing 40 mg of hair, washing twice with 4 ml of 2-propanolol (SIGMA, Ref: 335639-2.5 L-M), performing 3 extractions with 1.6 ml of methanol (SIGMA, Ref: 34860-2.5 L-M), and the evaporation of methanol in a Speed-Vac. Reconstituted samples with 0.1 M phosphate buffer were processed with a salivary cortisol, high-sensitivity enzyme immunoassay kit (Salimetrics, Ref: 1-3002-5, UK). The intra-assay coefficient of variation was less than 7%, and the interassay coefficient was 11%. The sensitivity was 0.028 µg/dl.

2.5. Statistical analysis

SPSS version 24.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used to perform the statistical analyses. We log-transformed the HCC (ln) to reduce skewness. Of all patients, one had a missing CTQ score, and another had a missing ADHD-RS score. To explore whether there were significant differences by sex or ADHD-RS or CTQ scores in patients without hair samples from the original study (Llorens et al., 2022), we also compared two subsamples (the current sample vs. the sample of patients without hair samples).

As we stated in the Methods section, we used a confirmatory factor analysis (CFA) to reduce the number of cognitive variables obtained with the CANTAB to 2 latent factors, attention and memory and executive functioning, as in similar previous studies (Haring et al., 2015). The results of this analysis, conducted using the lavaan package in R software, are shown in Figure S1. To facilitate the comprehension of the results, the independent variables included in the model are described in Table S1 (used in our previous study: Llorens et al., 2022). The statistical parameters of the CFA were a $\chi^2 = 237.7$ (degrees of freedom = 204, $p = .053$), a comparative fit index (CFI) of .949, and a root mean square error approximation (RMSEA) = .046 (90% confidence interval: .000–.070, $p = .580$). Therefore, the CFA showed a good fit, as the CFI was $>.90$ and the RMSEA was $<.050$.

Chi-square tests and T tests were used to compare categorical and continuous data, respectively, between groups based on sex. Significance was defined as a p value $<.05$ (two-tailed). These two tests were used to explore sex differences in clinical and hormonal variables. The selection of the variables used in the multivariate analyses (multiple linear regression) was not based on the univariate analyses, as they were chosen a priori based on their clinical relevance.

Multiple linear regression analyses were used to explore the association between HCCs and either cognitive performance or ADHD severity. All multiple linear regression analyses were adjusted for female sex, the ADHD-RS total score and the CTQ total score. We tested for two potential interactions: between sex and HCCs and between the CTQ total score and HCCs. For each regression, if an interaction was significant, it was kept in the final model. Nonsignificant interactions were not included in the final equation, as it is not necessary to include nonsignificant interactions in regression analyses (Beck & Bliwise, 2014). Missing values in multiple linear regression were handled with the listwise procedure. This means that patients with missing values were excluded from the analyses.

The main multiple linear regression analyses included the CTQ total score as the main variable of childhood maltreatment. However, as the CTQ has 5 subscales (emotional abuse, physical abuse, sexual abuse, emotional neglect, and physical neglect), we repeated exploratory analyses for each CTQ subscale. Independent multiple linear regression analyses were conducted for each CTQ dimension and for each outcome (the two cognitive factors and two ADHD-RS subscales). We did not include all CTQ subscales in the same regression to avoid problems of collinearity.

3. Results

3.1. Univariate analysis

In terms of race/ethnicity, our entire sample was composed of Hispanic adolescents, 3 of whom were Latino. There were no significant differences in the severity of ADHD symptoms, cognitive variables, pharmacological treatment (including stimulant equivalent doses) or CTQ scores between boys and girls (Table 1).

Regarding hormone levels, we did not find significant sex differences in HCCs (boys: 4.44 ± 1.9 ; girls: 4.45 ± 2.33 , $p = .748$). Regarding exposure to childhood maltreatment, the CTQ score was not associated with HCCs ($r = .044$, $p = .754$).

When comparing individuals participating in the current study and the subsample of patients without available hair samples, no significant differences were found in the ADHD-RS or CTQ scores. A significantly greater proportion of boys had missing hair samples when compared to girls (38.2% vs. 13.6%, $p = .036$).

Table 1. Clinical and biological data of the participants.

	Boys (N = 34)		Girls (N = 19)		p
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	
Age	15.5	(.8)	16.1	(1.1)	.024
Substance use					
Tobacco	3	(8.8%)	1	(5.3%)	.547
Alcohol	4	(11.8%)	4	(21.1%)	.301
Cannabis	0	(0.0%)	1	(5.3%)	.358
Age of ADHD diagnosis	9.3	(3.3)	11.1	(3.2)	.074
CTQ total score	31.9	(6.6)	30.9	(5.2)	.580
Treatments					
ADHD stimulant	27	(79.4%)	16	(84.2%)	.484
ADHD nonstimulant	2	(5.9%)	0	(0%)	.407
Other treatments (no ADHD)	3	(8.8%)	1	(5.3%)	.547
ADHD Rating Scale scores					
ADHD Rating Scale – Inattention subscale	23.0	(13.2)	20.2	(14.5)	.479
ADHD Rating Scale – Hyperactivity subscale	14.8	(8.2)	12.5	(8.4)	.355
ADHD Rating Scale – Total score	8.2	(5.9)	7.6	(7.6)	.760
Cognitive scores (CFA factors)					
Attention/memory	.008	(.33)	-.003	(.23)	.893
Executive functioning	.020	(.29)	-.03	(.29)	.594
Estimated intelligence quotient	101.7	(9.6)	98.3	(13.5)	.290
HCC (pg/mg)	4.4	(1.9)	4.5	(2.3)	.983

Note: Data are mean (SD) or N (%).

Abbreviations: CTQ: Childhood trauma questionnaire; ADHD: attention deficit hyperactivity disorder; CFA: confirmatory factor analysis; HCC: hair cortisol concentration.

3.2. Multiple linear regression analysis

The multiple linear regression analysis considering the attention/memory domain as the dependent variable while adjusting for the severity of ADHD symptoms (ADHD-RS total score) and maltreatment (CTQ total score) revealed a significant interaction between cortisol concentrations and female sex ($\beta = .963$, $p = .045$) (Table 2). This interaction is depicted in Figure 1. Sex moderated the relationship between HCCs and attention/memory CFA scores: the slope reflecting the association between these two variables was steeper in boys (higher HCCs were associated with lower scores on the CFA domain, which reflected better cognitive performance) than in girls (the association was less pronounced).

HCCs were not associated with executive functioning or ADHD symptoms. Childhood maltreatment was associated with the severity of inattention symptoms.

Regarding the exploratory analyses considering the five CTQ dimensions, of all dimensions of childhood maltreatment, only that of sexual abuse was associated with both inattention symptoms ($B = 3.42$, $SE = 1.17$, standardized $\beta = .395$, $p = .005$, 95% CI for $B = 1.07$ – 5.78) and hyperactivity symptoms ($B = 2.0$, $SE = .97$, standardized $\beta = .293$, $p = .044$, 95% CI for $B = .053$ – 3.94). No interactions between HCCs and the CTQ dimensions were found in any of the multiple linear regression analyses.

4. Discussion

We analysed the association between HCCs and cognitive functioning in adolescents with ADHD, and

Table 2. Multiple linear regression analyses exploring the relationship between hair cortisol concentrations (HCCs) and cognitive performance and ADHD symptoms.

Dependent variable	Independent variables	Unstandardized Coefficients		95% Confidence Interval for B		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Lower Bound	Upper Bound			
Attention and memory [†]	(Constant)	.33	.28	-.23	.89		1.17	.246
	HCC [‡]	-.35	.13	-.61	-.08	-.50	-2.63	.012
	Female sex	-.54	.27	-1.10	.01	-.90	-1.99	.053
	CTQ (total score)	.00	.01	-.01	.01	.03	.22	.825
	ADHD-RS (total score)	.01	.00	.00	.01	.25	1.83	.075
Executive functioning [†]	Female sex by HCC interaction	.39	.19	.01	.76	.96	2.06	.045
	(Constant)	.12	.26	-.40	.64		.47	.640
	HCC [‡]	-.07	.10	-.27	.13	-.10	-.71	.479
	Female sex	-.04	.09	-.21	.14	-.07	-.45	.653
	CTQ (total score)	.00	.01	-.02	.01	-.04	-.29	.777
ADHD-RS Inattention	ADHDRS_TOT	.00	.00	.00	.01	.12	.83	.410
	(Constant)	5.86	6.92	-8.06	19.78		.85	.401
	HCC [‡]	-2.87	2.70	-8.30	2.56	-.15	-1.06	.294
	Female sex	-2.11	2.34	-6.82	2.61	-.12	-.90	.373
	CTQ (total score)	.41	.19	.04	.79	.30	2.20	.033
ADHD-RS Hyperactivity	(Constant)	7.86	5.73	-3.67	19.38		1.37	.177
	HCC [‡]	-1.40	2.23	-5.90	3.10	-.09	-.63	.534
	Female sex	-.75	1.94	-4.65	3.15	-.06	-.39	.700
	CTQ (total score)	.08	.15	-.23	.39	.07	.51	.610

Abbreviations: ADHD-RS = HCC = Hair cortisol concentrations; Attention Deficit Hyperactivity Disorder - Rating Scale; CTQ = Childhood Trauma Questionnaire.

[†]Both cognitive variables derived from a confirmatory factor analysis reflect poorer cognitive performance (higher scores indicate lower functioning).

[‡]HCC was used as a log transformed (ln) variable in all regression analyses.

we found that adolescents with lower HCCs had poorer performance on attention and memory tasks, with this effect being strongest in boys. HCCs were not associated with executive functioning or ADHD symptoms.

The main results of our study are in line with previous studies that explored links between HCCs and the development of ADHD symptoms in preschool children, which found significantly stronger positive associations of short-term memory with HCCs in

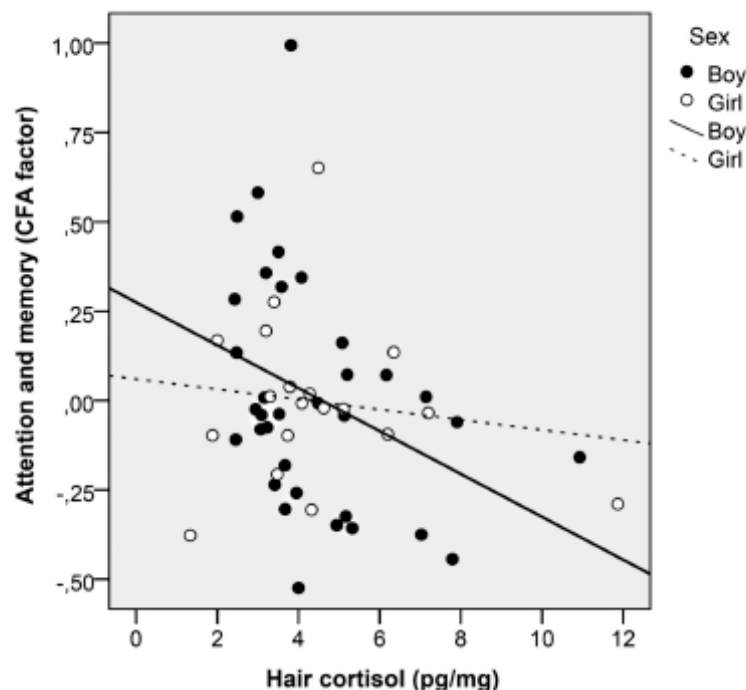


Figure 1. Scatterplot graph of the relationship between hair cortisol concentrations and attention and memory. Analysis stratified by sex. Abbreviation: CFA = confirmatory factor analysis.

preschool boys than girls (Mann et al., 2021). These authors suggested that their results may further circumscribe a specific neurocognitive/endocrine profile in boys at risk of developing ADHD, comprising hypocortisolism combined with memory, attention and performance-intelligence deficits. To our knowledge, our study is the first to analyse the association between HCCs and cognitive functioning in adolescents with an ADHD diagnosis.

Regarding the moderating effect of sex, the association between HCCs and cognitive functioning is consistent with previous studies reporting the same sex-specific pattern in young undergraduate students (McCormick et al., 2007) or in adolescents with ADHD (Llorens et al., 2022). In that last study conducted by our group with the same sample of ADHD patients, we found that sex moderated the relationship between the salivary cortisol level at the clinic and cognitive performance (executive functions) (Llorens et al., 2022). In relation to HCCs, only Mann et al. (2021) previously measured the relationship between HCCs and cognition in individuals with ADHD and found a sex-by-HCC interaction with working memory in children at risk of developing ADHD. Despite growing interest in sex differences in ADHD and many disorders, it is well known that girls are often underdiagnosed because inattention symptoms are more prominent in girls than hyperactivity/impulsivity symptoms. Moreover, girls often develop better coping strategies than boys, which could mask their symptoms, and might show higher comorbidity of anxiety and depression, which can lead to misdiagnosis (Quinn & Madhoo, 2014). These results may encourage further research into the sex-specific presentation of ADHD.

Regarding the moderating effect of environmental adversity, contrary to our expectations, we did not find that childhood maltreatment moderated the association between HCCs and cognition.

In general, maltreated individuals show epigenetic modifications in stress response systems that differ in developmental trajectories, leading to different ecophenotypes (Teicher et al., 2022). The clinical presentation and treatment response change depending on the timing of maltreatment, type of maltreatment and severity of exposure, as well as genetic factors that influence susceptibility and resilience and a set of protective factors that attenuate risk (Teicher et al., 2022). An abnormal HPA axis response to stressors will also reprogram the response to later stressors (Teicher & Samson, 2013). The impact of maltreatment on brain function may not be apparent immediately after exposure. Greater psychopathological repercussions have been associated with more types of reported maltreatment (Teicher et al., 2022) or when the adversity is the product of caregivers or peer groups (Teicher & Samson, 2016).

Childhood maltreatment has an enduring impact on HPA axis function throughout development and is associated with lower morning cortisol levels and a flattening of the diurnal cycle under approximately resting conditions (Gonzalez, 2013). Childhood trauma has been associated with hypoactivation of the HPA axis (Gunnar & Vazquez, 2001; Kumsta et al., 2017; Leneman et al., 2018). Recent reviews examining the association between chronic stress and HCCs reported contradictory results. A systematic review focused on children reported positive associations between chronic stress and HCCs (Li et al., 2023), whereas another review did not find a relationship between chronic stress and HCCs (Schär et al., 2022). Finally, an interesting meta-analysis confirmed that childhood adversity is associated with both higher and lower HCCs (Khoury et al., 2019).

In previous studies by our group (Llorens et al., 2022), we found that childhood maltreatment moderated the relationship between salivary cortisol levels under basal conditions and inattention symptoms in patients with ADHD but did not moderate the relationship between resting salivary cortisol levels and cognitive symptoms assessed with the CANTAB. In our current study, we did not find an association between HCCs and childhood trauma. These results might seem contradictory, as both are measures of cortisol, so it is important to consider the differences between salivary cortisol and HCCs. Dysregulation of the HPA axis as a biological response to stress is one of the main potential mechanisms for understanding the biological integration of social experiences. Cortisol concentrations vary systematically across the day and change in response to acute stress events as well as prolonged exposure to stress. Multivariate twin models suggest that genetic factors that regulate the cortisol response towards laboratory stressors can be separated into those that regulate resting cortisol levels, natural diurnal variation in cortisol, and HCCs (Raffington et al., 2022). In our previous study (Llorens et al., 2022), salivary cortisol was measured the same day as the cognitive assessment, which can be experienced as stressful, especially for adolescents with attention difficulties and a history of childhood trauma. On the other hand, HCCs reflect the cumulative cortisol secretion over the past 3 months, and a lack of association with trauma could be influenced by the temporality and intensity of traumatic events (events experienced more than 3 months before the measurement or events with low intensity). In line with this, Mann et al. (2021) did not find a moderating effect of psychosocial risk when exploring the relationship between HCCs and cognitive functioning in preschool children at risk of ADHD. These differences emphasize the intriguing and complex implications and the directions of connections among ADHD

symptoms, the HPA and trauma and encourage further research on this topic.

Finally, when we explored the significant links among HCCs, cognitive function, and ADHD symptoms, in contrast with the study of Mann et al. (2021), we did not find a relationship between HCCs and inattention symptoms. This difference might be explained by differences between the samples. In their study, preschool children at risk of ADHD were included, whereas in our study, adolescents with an ADHD diagnosis were included. In our sample, most patients had been treated, so the ADHD-RS scores could have decreased, which could have made it difficult to find statistically significant associations between inattention symptoms and HCCs. Future research should assess a broader range of characteristics to more completely identify those that are related to low HCCs in the context of ADHD.

We did find an association between childhood maltreatment and inattention symptoms, in line with evidence presented in previous studies (Kennedy et al., 2016; Lugo-Candelas et al., 2020). In addition, we included all dimensions of childhood maltreatment (emotional abuse, physical abuse, sexual abuse, emotional neglect, physical neglect) in the exploratory analysis. We found that only sexual abuse was associated with both inattention symptoms and hyperactivity symptoms. An association between child sexual abuse and ADHD has been reported (Langevin et al., 2023). Most studies have conceptualized child sexual abuse as a precursor of ADHD, but the temporal relationship between ADHD and sexual abuse is not clear because of the lack of sufficient longitudinal studies. Due to the cross-sectional design of our study, we cannot address the directionality of these different problems; however, our study highlights the relevance of assessing traumatic experiences, especially sexual abuse, as it is a strong risk factor for psychopathology and ADHD (Langevin et al., 2023).

Some limitations should be mentioned. The relatively small sample size, reduced to only a subsample with available hair samples, could have made it difficult to detect mild effects or interactions due to a lack of statistical power. Therefore, studies with larger sample sizes are recommended for replicating our results before definitive conclusions can be drawn relative to the potential moderating effects of some low prevalent covariates (e.g. female sex). The cross-sectional design did not allow us to infer causality. Childhood trauma was assessed with a self-reported instrument, which could have resulted in recall bias. However, the CTQ is a validated psychometric instrument with good internal consistency and criterion-related validity in clinical and community samples (Majer et al., 2010). Although this study focused on HCCs rather than other endocrine variables, we analysed the concordance of HCCs with salivary cortisol

levels taken at the clinic that were assessed in a previous study (Llorens et al., 2022) and showed a statistically significant positive correlation. Finally, a control group of healthy adolescents was not included.

The main strengths of our study are that it is the first study to explore the relationship between HCCs and cognitive abilities in adolescents with ADHD, a full cognitive battery was administered and all analyses controlled for the potential moderating effects of childhood maltreatment.

Despite the lack of a moderating effect of childhood maltreatment on the association between HCCs and cognition in our sample of adolescents with ADHD, we found a relationship between maltreatment and inattention symptoms. In this sense, it is essential that clinicians obtain a maltreatment history when assessing or treating individuals with ADHD, and the CTQ could be an easy instrument for assessment. As maltreatment is such a strong risk factor for mental disorders, there should be an effort to reduce exposure and to develop strategies to prevent the development of psychiatric disorders in exposed youth (Pauli-Pott et al., 2023). This recommendation would also be extrapolated to the importance of obtaining HPA axis measures, and given the plasticity of HCCs in response to targeted interventions, establishing interventions (Blaisdell et al., 2019; Fisher & Stoolmiller, 2008).

In conclusion, our study suggests that HCCs are associated with cognitive performance in adolescents with ADHD. Sex exerts a moderating effect on this relationship, which is clearer in boys, who show better cognitive performance in attention and memory domains when they have higher HCCs. This finding may have translatable clinical implications, as peripheral markers of the HPA axis are easily measured and could be used to screen individuals at high risk of ADHD or to assess the treatment response. Once better defined, they may be useful in differentiating between ADHD subtypes and advancing the characterization of individual differences, a challenge for personalized medicine.

Disclosure statement

DP has received grants and served as a consultant or an advisor for Rovi, Angelini, Janssen, Lundbeck and Servier. JL has received honoraria for lectures or advisory boards from Janssen-Cilag, Otsuka, Lundbeck, Angelini, Casen Recordati and Rovi.

Funding

This research was supported by the CIBER-Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red- (CB029), Instituto de Salud Carlos III, and Spanish Ministry of Science and Innovation.

DP is grateful for the support of the Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017 SGR 1412) and the CERCA Programme.

Data availability

The dataset is available at the Zenodo repository: <https://zenodo.org/record/7954836>.

ORCID

Javier Labad  <http://orcid.org/0000-0003-2214-1886>

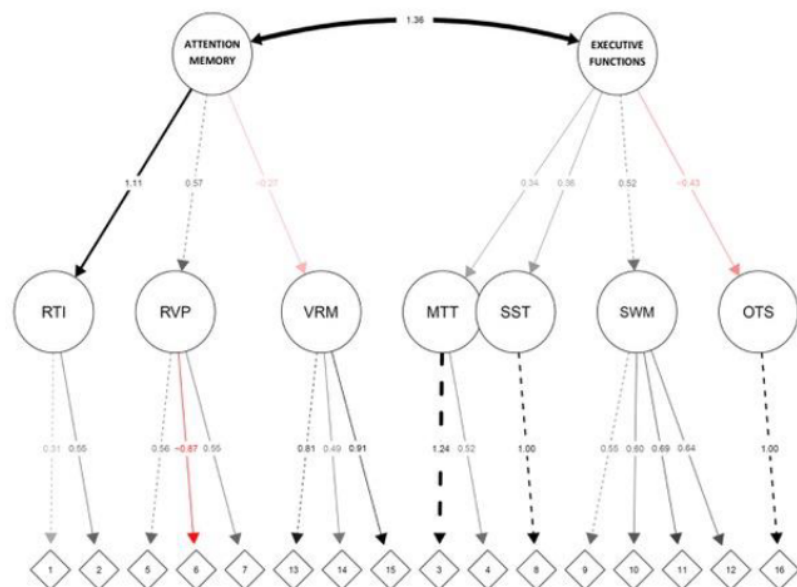
References

- Anand, K. J. S., Rovnaghi, C. R., Rigdon, J., Qin, F., Tembulkar, S., Murphy, L. E., Barr, D. A., Gotlib, I. H., & Tylavsky, F. A. (2020). Demographic and psychosocial factors associated with hair cortisol concentrations in preschool children. *Pediatric Research*, 87(6), 1119–1127. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0691-2>
- Armstrong-Carter, E., Finch, J. E., Siyal, S., Yousafzai, A. K., & Obradović, J. (2020). Biological sensitivity to context in Pakistani preschoolers: Hair cortisol and family wealth are interactively associated with girls' cognitive skills. *Developmental Psychobiology*, 62(8), 1046–1061. <https://doi.org/10.1002/dev.21981>
- Barkley, R. a. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Behavioral Psychology*, 121(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>
- Beck, C. W., & Bliwise, N. G. (2014). Interactions are critical. *CBE Life Sciences Education*, 13(3), 371–372. <https://doi.org/10.1187/CBE.14-05-0086>
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169–190. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)
- Blaisdell, K. N., Imhof, A. M., & Fisher, P. A. (2019). Early adversity, child neglect, and stress neurobiology: From observations of impact to empirical evaluations of mechanisms. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 78(1), 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.06.008>
- Craig, S. G., Bondi, B. C., O'Donnell, K. A., Pepler, D. J., & Weiss, M. D. (2020). ADHD and exposure to maltreatment in children and youth: A systematic review of the past 10 years. *Current Psychiatry Reports*, 22(12). <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01193-w>
- DePasquale, C. E., Tyrell, F. A., Kalstabakken, A. W., Labella, M. H., Thibodeau, E. L., Masten, A. S., & Barnes, A. J. (2021). Lifetime stressors, hair cortisol, and executive function: Age-related associations in childhood. *Developmental Psychobiology*, 63(5), 1043–1052. <https://doi.org/10.1002/dev.22076>
- Depue, B. E., Burgess, G. C., Willcutt, E. G., Ruzic, L., & Banich, M. T. (2010). Inhibitory control of memory retrieval and motor processing associated with the right lateral prefrontal cortex: Evidence from deficits in individuals with ADHD. *Neuropsychologia*, 48(13), 3909–3917. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROPSYCHOLOGIA.2010.09.013>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1(1). <https://doi.org/10.1038/NRDP.2015.20>
- Fisher, P. A., & Stoolmiller, M. (2008). Intervention Effects on Foster Parent Stress: Associations With Children's Cortisol Levels. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000473>
- Flanagin, A., Frey, T., Christiansen, S. L., & Bauchner, H. (2021). The reporting of race and ethnicity in medical and science journals: Comments invited. *JAMA*, 325(11), 1049–1052. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.2104>
- Fray, P. J., & Robbins, T. W. (1996). CANTAB battery: Proposed utility in neurotoxicology. *Neurotoxicology and Teratology*, 18(4), 499–504. [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(96\)00027-X](https://doi.org/10.1016/0892-0362(96)00027-X)
- Fried, R., DiSalvo, M., Kelberman, C., & Biederman, J. (2019). Can the CANTAB identify adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? A controlled study. *Applied Neuropsychology: Adult*, 28(3), 1–10. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1633328>
- Gonzalez, A. (2013). The impact of childhood maltreatment on biological systems: Implications for clinical interventions. *Pediatrics and Child Health*, 18(8), 415–418. <https://doi.org/10.1093/pch/18.8.415>
- Gray, N. A., Dhana, A., Van Der Vyver, L., Van Wyk, J., Khumalo, N. P., & Stein, D. J. (2018). Determinants of hair cortisol concentration in children: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 87(August 2017), 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.psycneuen.2017.10.022>
- Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: Potential indices of risk in human development. *Development and Psychopathology*, 13(3), 515–538. <https://doi.org/10.1017/S0954579401003066>
- Haring, L., Möttus, R., Koch, K., Trei, M., & Maron, E. (2015). Factorial validity, measurement equivalence and cognitive performance of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) between patients with first-episode psychosis and healthy volunteers. *Psychological Medicine*, 45(9), 1919–1929. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003018>
- Hinshaw, S. P., Nguyen, P. T., O'Grady, S. M., & Rosenthal, E. A. (2022). Annual research review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: Underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63(4), 484–496. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13480>
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Rutter, M., Schlotz, W., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2016). Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian adoptees study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 57(10), 1113–1125. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12576>
- Keresztes, A., Raffington, L., Bender, A. R., Bögg, K., Heim, C., & Shing, Y. L. (2020). Hair cortisol concentrations are associated with hippocampal subregional volumes in children. *Scientific Reports*, 10(1), 4865. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61131-x>

- Khoury, J. E., Bosquet Enlow, M., Plamondon, A., & Lyons-Ruth, K. (2019). The association between adversity and hair cortisol levels in humans: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *103*, 104–117. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.009>
- Kim, J., Li, L., Korous, K. M., Valiente, C., & Tsethlikai, M. (2022). Chronic stress predicts post-traumatic stress disorder symptoms via executive function deficits among urban American Indian children. *Stress*, *25*(1), 97–104. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.2024164>
- Kumsta, R., Schlotz, W., Golm, D., Moser, D., Kennedy, M., Knights, N., Kreppner, J., Maughan, B., Rutter, M., & Sonuga-Barke, E. (2017). HPA axis dysregulation in adult adoptees twenty years after severe institutional deprivation in childhood. *Psychoneuroendocrinology*, *86*, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.021>
- Langevin, R., Marshall, C., Wallace, A., Gagné, M. E., Kingsland, E., & Temcheff, C. (2023). Disentangling the associations between attention deficit hyperactivity disorder and child sexual abuse: A systematic review. *Trauma, Violence & Abuse*, *24*(2), 369–389. <https://doi.org/10.1177/15248380211030234>
- Leneman, K. B., Donzella, B., Desjardins, C. D., Miller, B. S., & Gunnar, M. R. (2018). The slope of cortisol from awakening to 30 min post-wake in post-institutionalized children and early adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, *96*, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.06.011>
- Li, Y., Jia, W., Yan, N., Hua, Y., Han, T., Yang, J., Ma, L., & Ma, L. (2023). Associations between chronic stress and hair cortisol in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *329*, 438–447. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.123>
- Llorens, M., Barba, M., Torralbas, J., Nadal, R., Armario, A., Gagliano, H., Betriu, M., Urraca, L., Pujol, S., Montalvo, I., Gracia, R., Giménez-Palop, O., Palao, D., Pàmias, M., & Labad, J. (2022). Stress-related biomarkers and cognitive functioning in adolescents with ADHD: Effect of childhood maltreatment. *Journal of Psychiatric Research*, *149*, 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychi.2022.02.041>
- Luciana, M. (2003). Practitioner review: Computerized assessment of neuropsychological function in children: Clinical and research applications of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *44*(5), 649–663. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00152>
- Lugo-Candelas, C., Corbeil, T., Wall, M., Posner, J., Bird, H., Canino, G., Fisher, P. W., Suglia, S. F., & Duarte, C. S. (2020). ADHD and risk for subsequent adverse childhood experiences: Understanding the cycle of adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13352>
- Luo, Y., Weibman, D., Halperin, J. M., & Li, X. (2019). A review of heterogeneity in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 13:42. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00042>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/NRN2639>
- Majer, M., Nater, U. M., Lin, J. M. S., Capuron, L., & Reeves, W. C. (2010). Association of childhood trauma with cognitive function in healthy adults: A pilot study. *BMC Neurology*, *10*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-61>
- Mann, C., Schloß, S., Cosan, A., Becker, K., Skoluda, N., Nater, U. M., & Pauli-Pott, U. (2021). Hair cortisol concentration and neurocognitive functions in preschool children at risk of developing attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *131*(January), 105322. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105322>
- McCormick, C. M., Lewis, E., Somley, B., & Kahan, T. A. (2007). Individual differences in cortisol levels and performance on a test of executive function in men and women. *Physiology and Behavior*, *91*(1), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.01.020>
- Ogawa, S., Lee, Y.-A., Yamaguchi, Y., Shibata, Y., & Goto, Y. (2017). Associations of acute and chronic stress hormones with cognitive functions in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, *343*, 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.003>
- Pauli-Pott, U., Schloß, S., Ruhl, I., Skoluda, N., Nater, U. M., & Becker, K. (2017). Hair cortisol concentration in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity symptoms—roles of gender and family adversity. *Psychoneuroendocrinology*, *86*(May), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.09.002>
- Pauli-Pott, U., Schloß, S., Skoluda, N., Nater, U. M., & Becker, K. (2019). Low hair cortisol concentration predicts the development of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *110*(September), 104442. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104442>
- Pauli-Pott, U., Skoluda, N., Nater, U. M., Becker, K., Derz, F., Kaspar, E., Kasperzack, D., Kehm, K., Kött, M., Mann, C., Schurek, P., Pott, W., & Schloß, S. (2023). Long-term cortisol secretion in attention deficit hyperactivity disorder: Roles of sex, comorbidity, and symptom presentation. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02180-1>
- Quinn, P. O., & Madhoo, M. (2014). A review of attention-deficit/hyperactivity disorder in women and girls: uncovering this hidden diagnosis. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, *16*(3), PCC.13r01596. doi: 10.4088/PCC.13r01596. Epub 2014 Oct 13
- Raffington, L., Malanchini, M., Grotzinger, A. D., Madole, J. W., Engelhardt, L. E., Sabhlok, A., Youn, C., Patterson, M. W., Harden, K. P., & Tucker-Drob, E. M. (2022). An in-laboratory stressor reveals unique genetic variation in child cortisol output. *Developmental Psychology*, *58*(10), 1832–1848. <https://doi.org/10.1037/DEV0001393>
- Raffington, L., Prindle, J., Keresztes, A., Binder, J., Heim, C., & Shing, Y. L. (2018). Blunted cortisol stress reactivity in low-income children relates to lower memory function. *Psychoneuroendocrinology*, *90*, 110–121. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.002>
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S. V., & Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *51*(10), 1003–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.08.015>
- Schär, S., Mürner-Lavanchy, I., Schmidt, S. J., Koenig, J., & Kaess, M. (2022). Child maltreatment and hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *66*, 100987. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100987>
- Schwabe, L., Joels, M., Roozendaal, B., Wolf, O. T., & Oitzl, M. S. (2012). Stress effects on memory: An update and integration. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(7), 1740–1749. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.002>
- Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wüst, S., Dockray, S., Smyth, N.,

- Evans, P., Hellhammer, D. H., Miller, R., Wetherell, M. A., Lupien, S. J., & Clow, A. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 414–432. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.010>
- Strüber, N., Strüber, D., & Roth, G. (2014). Impact of early adversity on glucocorticoid regulation and later mental disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *38*(1), 17–37. <https://doi.org/10.1016/j.NEUBIOREV.2013.10.015>
- Teicher, M. H., Gordon, J. B., & Nemeroff, C. B. (2022). Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Molecular Psychiatry*, *27*(3), 1331–1338. <https://doi.org/10.1038/S41380-021-01367-9>
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2013). Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *The American Journal of Psychiatry*, *170*(10), 1114–1133. <https://doi.org/10.1176/APPL.AJP.2013.12070957>
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual research review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *57*(3), 241–266. <https://doi.org/10.1111/JCPP.12507>
- Thomas, R., Sanders, S., Doust, J., Beller, E., & Glasziou, P. (2015). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, *135*(4), e994–1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Vallejo-Valdivielso, M., Soutullo, C. A., de Castro-Manglano, P., Marín-Méndez, J. J., & Díez-Suárez, A. (2019). Validation of a Spanish-language version of the ADHD rating scale IV in a Spanish sample. *Neurología (English Edition)*, *34*(9), 563–572. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2017.05.007>
- Wanni Arachchige Dona, S., Badloe, N., Sciberras, E., Gold, L., Coghill, D., & Le, H. N. D. (2023). The impact of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on children's health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, *27*(6), 598–611. <https://doi.org/10.1177/10870547231155438>
- White, L. O., Ising, M., von Klitzing, K., Sierau, S., Michel, A., Klein, A. M., Andreas, A., Keil, J., Quintero, L., Müller-Myhsok, B., Uhr, M., Gausche, R., Manly, J. T., Crowley, M. J., Kirschbaum, C., & Stalder, T. (2017). Reduced hair cortisol after maltreatment mediates externalizing symptoms in middle childhood and adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *58*(9), 998–1007. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12700>

Figure S1. Confirmatory Factor Analysis of the CANTAB tests



Independent variables (1 to 16) are described in Table S1. Covariances between latent factors are not shown.

Abbreviations: RTI= Reaction Time, RVP=Rapid Visual Information Processing, VRM= Verbal Recognition Memory, MTT= Multitasking Test, SST= Stop Signal Task, SWM= Spatial Working Memory, OTS= One Touch Stockings of Cambridge.

Both latent variables (attention/memory and executive functions) for cognitive tasks indicate worse cognitive performance.

Table S1. Description of CANTAB variables included in the confirmatory factorial analysis

	Variable number [†]	Test	Variable	Meaning
RTI	1	RTIFMDMT	RTI Median Five-Choice Movement Time: The median time taken for a subject to release the response button and select the target stimulus after it flashed yellow on screen. Calculated across correct, assessed trials in which the stimulus could appear in any one of five locations. Measured in milliseconds.	higher scores indicate worse performance
	2	RTIFMDRT	RTI Median Five-Choice Reaction Time: The median duration it took for a subject to release the response button after the presentation of a target stimulus. Calculated across correct, assessed trials in which the stimulus could appear in any one of five locations. Measured in milliseconds.	higher scores indicate worse performance
MTT	3	MTTLM	MTT Reaction latency (median): The median latency of response (from stimulus appearance to button press). Calculated across all correct, assessed trials.	higher scores indicate worse performance
	4	MTTMTCMD	MTT Multitasking cost (median): The difference between the median latency of response (from stimulus appearance to button press) during assessed blocks in which both rules are used versus assessed blocks in which only a single rule is used. Calculated by subtracting the median latency of response during single task block(s) from the median latency of response during multitasking block(s). A positive score indicates that the subject responds more slowly during multitasking blocks, and indicates a higher cost of managing multiple sources of information.	measure sense is complex_ see description
RVP	5	RVPMDL	RVP Median Response Latency: The median response latency on trials where the subject responded correctly. Calculated across all assessed trials.	higher scores indicate worse performance
	6	RVPA	RVP A prime: is the signal detection measure of a subject's sensitivity to the target sequence (string of three numbers), regardless of response tendency (the expected range is 0.00 to 1.00; bad to good). In essence, this metric is a measure of how good the subject is at detecting target sequences.	higher scores indicate better performance
	7	RVPPFA	RVP Probability of False Alarm: The number of sequence presentations that were false alarms divided by the number of sequence presentations that were false alarms plus the number of sequence presentations that were correct rejections: (False Alarms ÷ (False Alarms + Correct Rejections))	higher scores indicate worse performance
SST	8	SSTSSRT	SST Stop Signal Reaction Time: The estimate of time where an individual can successfully inhibit their responses 50% of the time. This covert measurement is sampled from the length of time between the go stimulus and the stop stimulus at which the subject is able to successfully inhibit their response on 50% of the trials. We can infer that this is the time before which all actions become ballistic and the subject is no longer able to cancel their action selection.	higher scores indicate worse performance
SWM	9	SWMBE4	SWM Between errors 4 boxes: The number of times a subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 4 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	10	SWMBE6	SWM Between errors 6 boxes: The number of times the subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 6 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	11	SWMBE8	SWM Between errors 8 boxes: The number of times the subject revisits a box in which a token has previously been found. Calculated across all trials with 8 tokens only.	higher scores indicate worse performance
	12	SWMS	SWM Strategy (6-8 boxes): The number of times a subject begins a new search pattern from the same box they started with previously. If they always begin a search from the same starting point we infer that the subject is employing a planned strategy for finding the tokens. Therefore a low score indicates high strategy use (1 = they always begin the search from the same box), a high score indicates that they are beginning their searches from many different boxes. Calculated across assessed trials with 6 tokens or more.	higher scores indicate worse performance
VRM	13	VRMDRTC	VRM Delayed Recognition: Total Correct: The total number of target words that the subject correctly recognises in the delayed recognition phase, plus the total number of distractor words that the subject correctly rejects.	higher scores indicate better performance
	14	VRMFRDS	VRM Free Recall: Distinct Stimuli: The total number of distinct words that are correctly recalled from the presentation phase by the subject during the immediate free recall stage.	higher scores indicate better performance
	15	VRMIRTC	VRM Immediate Recognition: Total Correct: The total number of target words that the subject correctly recognises, plus the total number of distractor words that the subject correctly rejects.	higher scores indicate better performance
OTS	16	OTSPSFC	OTS Problems Solved on First Choice: The total number of assessed trials where the subject chose the correct answer on their first attempt. Calculated across all assessed trials.	higher scores indicate better performance

[†]The number of variable refers to the confirmatory factor analysis (Figure 1).

Abbreviations: RTI= Reaction Time, MTT= Multitasking Test, RVP=Rapid Visual Information Processing, SST= Stop Signal Task, SWM= Spatial Working Memory, VRM= Verbal Recognition Memory, OTS= One Touch Stockings of Cambridge.

Annex 3. Consentiments informats

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PARTICIPANTES MAYORES DE EDAD (PADRES)

Título del estudio Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Investigador principal Dra. Marta Llorens

Centro Corporació Sanitària Parc Taulí

INTRODUCCIÓN

Esta es una invitación para participar en un estudio organizado por la Corporació Parc Taulí. Por favor, tómate tu tiempo para leer detenidamente la siguiente información sobre el estudio. Si no comprendes alguna palabra, frase o expresión, por favor, pregúntalo a la persona que te está atendiendo. Es importante que preguntes todas las dudas que puedas tener. Cuando hayas comprendido toda la información, se te pedirá que firmes un documento de consentimiento informado, que es necesario para participar en el estudio.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El estudio “Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad” tiene como objetivo principal conocer el impacto de las hormonas del estrés en el rendimiento cognitivo de los adolescentes con TDAH.

¿Qué he de hacer si participo? RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se te invita a participar en el estudio por estar tu hijo/a diagnosticado de TDAH. Para la ejecución del estudio, que se realizará durante el 2018, se seleccionaran 100 adolescentes de 14 a 17 años diagnosticados de TDAH y se compararan con 50 adolescentes sin TDAH ni otra psicopatología. Se te darán unos cuestionarios para rellenar en relación al diagnóstico de tu hijo/a, centrados en su conducta, que ocuparán unos 20 minutos de tu tiempo.

La participación es completamente voluntaria y la no participación no supondrá ningún cambio en la calidad de la atención sanitaria que reciba tu hijo/a. Este estudio no está financiado por ninguna empresa farmacéutica, ni los investigadores recibirán ninguna remuneración por realizarlo. Tu tampoco recibirá ningún beneficio personal por participar en el estudio, pero los datos que estás ofreciendo pueden ayudar en el futuro a otras personas en su misma situación.

Si has decidido participar en el estudio, te agradecemos que nos ayudes a llevarlo a cabo, pero queremos que sepas que en cualquier momento puedes revocar este consentimiento, retirando tus datos del estudio antes de que sea finalizado.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Toda la información que proporciones durante la investigación se mantendrá estrictamente confidencial. La información será anonimizada (se eliminarán los detalles de identificación como el nombre, el número de historia clínica y la dirección) y solo entonces será introducida en el ordenador. Ningún participante será mencionado en los resultados del estudio.

Los datos serán protegidos según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter Personal y el Real Decreto de desarrollo posterior. Los datos personales forman parte de un fichero responsabilidad del centro. De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, puedes ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberás dirigirte a tu médico del estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero si se utilizarán los que ya se han recogido.

Si deseas recibir mayor información o necesitas alguna aclaración, por favor, ponte en contacto con la investigadora principal: Marta Llorens Capdevila en el correo mllorens@tauli.cat

Si has entendido toda la información, para poder participar en el estudio deberás firmar el siguiente Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO (padres participantes)

Título: Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Por favor, lee detenidamente este apartado y, si estás conforme, firma y pon la fecha en la casilla preparada para ello más abajo.

- Se me han facilitado los detalles y riesgos conocidos de los procedimientos del estudio que puedo realizar.
- Comprendo que soy libre de acceder o negarme a participar y que puedo suspender mi participación en cualquier momento sin dar explicaciones.
- Accedo a que los datos recogidos en el estudio se utilicen con los fines descritos, incluida la transferencia de datos y su procesado con respeto del anonimato y de la confidencialidad de mis datos personales.
- Accedo a que se permita el acceso directo a mis documentos médicos a personas autorizadas.
- He leído y comprendido la información presentada en este documento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas.
- He recibido una copia de: la Hoja de información y de este documento de Consentimiento informado, firmada y fechada.

ACCEDO LIBREMENTE A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

A firmar simultáneamente, es decir, en la misma fecha, por todas las partes:

Nombre del participante Fecha Firma

Nombre del Investigador Fecha Firma

Gracias por tu participación en el estudio
CONSENTIMIENTO INFORMADO (padres participantes)

Título: Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Por favor, lee detenidamente este apartado y, si estás conforme, firma y pon la fecha en la casilla preparada para ello más abajo.

- Se me han facilitado los detalles y riesgos conocidos de los procedimientos del estudio que puedo realizar.
- Comprendo que soy libre de acceder o negarme a participar y que puedo suspender mi participación en cualquier momento sin dar explicaciones.
- Accedo a que los datos recogidos en el estudio se utilicen con los fines descritos, incluida la transferencia de datos y su procesado con respeto del anonimato y de la confidencialidad de mis datos personales.
- Accedo a que se permita el acceso directo a mis documentos médicos a personas autorizadas.
- He leído y comprendido la información presentada en este documento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas.
- He recibido una copia de: la Hoja de información y de este documento de Consentimiento informado, firmada y fechada.

ACCEDO LIBREMENTE A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

A firmar simultáneamente, es decir, en la misma fecha, por todas las partes:

Nombre del participante Fecha Firma

Nombre del Investigador Fecha Firma

Gracias por tu participación en el estudio

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES DE PARTICIPANTES MENORES DE EDAD

Título del estudio Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Investigador principal Dra. Marta Llorens

Centro Corporació Sanitària Parc Taulí

INTRODUCCIÓN

Esta es una invitación para participar en un estudio organizado por la Corporació Parc Taulí. Por favor, tómate tu tiempo para leer detenidamente la siguiente información sobre el estudio. Si no comprendes alguna palabra, frase o expresión, por favor, pregúntalo a la persona que te está atendiendo. Es importante que preguntes todas las dudas que puedas tener. Cuando hayas comprendido toda la información, se te pedirá que firmes un documento de consentimiento informado, que es necesario para participar en el estudio.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El estudio Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad tiene como objetivo principal conocer el impacto de las hormonas del estrés en el rendimiento cognitivo de los adolescentes con TDAH.

¿Qué he de hacer si participo? RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se invita a participar a su hijo/a en el estudio por estar diagnosticado de TDAH. Para la ejecución del estudio, que se realizará durante el 2018, se seleccionaran 100 adolescentes de 14 a 17 años diagnosticados de TDAH y se compararan con 50 adolescentes sin TDAH ni otra psicopatología. Se van a realizar a su hijo unos cuestionarios y una batería de tests cognitivos para evaluar memoria, que deberá contestar, y que ocuparan unos 90 minutos de su tiempo. Además, se obtendrán una serie de medidas biológicas en sangre, saliva y pelo para la determinación de biomarcadores de estrés. La muestra de sangre se obtendrá

por vía venosa (puede producir hematoma o dolor). El resto de muestras recogidas no producen ninguna molestia.

La participación es completamente voluntaria y la no participación no supondrá ningún cambio en la calidad de la atención sanitaria que reciba. Este estudio no está financiado por ninguna empresa farmacéutica, ni los investigadores recibirán ninguna remuneración por realizarlo. Su hijo tampoco recibirá ningún beneficio personal por participar en el estudio, pero los datos que estás ofreciendo pueden ayudar en el futuro a otras personas en su misma situación.

Si han decidido participar en el estudio, le agradecemos que nos ayude a llevarlo a cabo, pero queremos que sepa que en cualquier momento puede revocar este consentimiento, retirando sus datos del estudio antes de que sea finalizado.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Toda la información que proporcione durante la investigación, así como el almacenamiento de muestra biológicas (sangre, saliva o pelo), se mantendrá estrictamente confidencial. La información será anonimizada (se eliminarán los detalles de identificación como el nombre, el número de historia clínica y la dirección) y solo entonces será introducida en el ordenador. Ningún participante será mencionado en los resultados del estudio.

Los datos serán protegidos según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter Personal y el Real Decreto de desarrollo posterior. Los datos personales forman parte de un fichero responsabilidad del centro. De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, pueden ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberán dirigirse a su médico del estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero si se utilizarán los que ya se han recogido.

Si desea recibir mayor información o necesita alguna aclaración, por favor, ponganse en contacto con la investigadora principal: Marta Llorens Capdevila en el correo mllorens@tauli.cat

Si ha entendido toda la información, para poder participar en el estudio deberá firmar el siguiente Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO (familiares menores edad)

Título: Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

- Por favor, lea detenidamente este apartado y, si estás conforme, firma y pon la fecha en la casilla preparada para ello más abajo.
- Se me han facilitado los detalles y riesgos conocidos de los procedimientos del estudio que puedo realizar.
- Comprendo que soy libre de acceder o negarme a participar y que puedo suspender la participación de mi hijo/a en cualquier momento sin dar explicaciones.
- Accedo a que los datos recogidos en el estudio se utilicen con los fines descritos, incluida la transferencia de datos y su procesado con respeto del anonimato y de la confidencialidad de mis datos personales.
- Accedo a que se permita el acceso directo a los documentos médicos de mi hijo/a a personas autorizadas.
- He leído y comprendido la información presentada en este documento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas.
- He recibido una copia de: la Hoja de información y de este documento de Consentimiento informado, firmada y fechada.

ACCEDO LIBREMENTE A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

A firmar simultáneamente, es decir, en la misma fecha, por todas las partes:

_____	_____	_____
Nombre del tutor/padre	Fecha	Firma
_____	_____	_____
Nombre de la tutora/madre	Fecha	Firma
_____	_____	_____
Nombre del Investigador	Fecha	Firma

CONSENTIMIENTO INFORMADO (familiares menores edad)

Título: Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Por favor, lea detenidamente este apartado y, si estás conforme, firma y pon la fecha en la casilla preparada para ello más abajo.

- Se me han facilitado los detalles y riesgos conocidos de los procedimientos del estudio que puedo realizar.
- Comprendo que soy libre de acceder o negarme a participar y que puedo suspender la participación de mi hijo/a en cualquier momento sin dar explicaciones.
- Accedo a que los datos recogidos en el estudio se utilicen con los fines descritos, incluida la transferencia de datos y su procesado con respeto del anonimato y de la confidencialidad de mis datos personales.
- Accedo a que se permita el acceso directo a los documentos médicos de mi hijo/a a personas autorizadas.
- He leído y comprendido la información presentada en este documento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas.
- He recibido una copia de: la Hoja de información y de este documento de Consentimiento informado, firmada y fechada.

ACCEDO LIBREMENTE A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

A firmar simultáneamente, es decir, en la misma fecha, por todas las partes:

_____	_____	_____
Nombre del tutor/padre	Fecha	Firma
_____	_____	_____
Nombre de la tutora/madre	Fecha	Firma
_____	_____	_____
Nombre del Investigador	Fecha	Firma

Gracias por su participación en el estudio

HOJA DE INFORMACIÓN AL MENOR DE EDAD

Título del estudio Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Investigador principal Dra. Marta Llorens

Centro

Corporació Sanitària Parc Taulí

INTRODUCCIÓN

Esta es una invitación para participar en un estudio organizado por la Corporació Parc Taulí. Por favor, tómate tu tiempo para leer detenidamente la siguiente información sobre el estudio. Si no comprendes alguna palabra, frase o expresión, por favor, pregúntalo a la persona que te está atendiendo. Es importante que preguntes todas las dudas que puedas tener. Cuando hayas comprendido toda la información, se te pedirá que firmes un documento de consentimiento informado, que es necesario para participar en el estudio.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El estudio *Influència dels biomarcadors d'estrès en el rendiment cognitiu d'adolescents amb Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat* tiene como objetivo principal conocer el impacto de las hormonas del estrés en el rendimiento cognitivo de los adolescentes con TDAH.

¿Qué he de hacer si participo? RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se te invita a participar en el estudio por estar diagnosticado de TDAH. Se van a realizar unos cuestionarios y una batería de tests cognitivos para evaluar memoria, que deberás contestar, y que ocuparan unos 90 minutos de tu tiempo. Además, se obtendrán una serie de medidas biológicas en sangre, saliva y pelo para la determinación de biomarcadores de estrés. La muestra de sangre se obtendrá por vía venosa (puede producir hematoma o dolor). El resto de muestras recogidas no producen ninguna molestia.

La participación es completamente voluntaria y la no participación no supondrá ningún cambio en la calidad de la atención sanitaria que recibas. Este estudio no está financiado por ninguna empresa farmacéutica, ni los investigadores recibirán ninguna remuneración por realizarlo. Tú tampoco recibirás ningún beneficio personal por participar en el estudio, pero los datos que estás ofreciendo pueden ayudar en el futuro a otras personas en su misma situación.

Si has decidido participar en el estudio, te agradecemos que nos ayudes a llevarlo a cabo, pero queremos que sepas que en cualquier momento puedes revocar este consentimiento, retirando tus datos del estudio antes de que sea finalizado.

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

Toda la información que proporciones durante la investigación, así como el almacenamiento de muestra biológicas (sangre, saliva o pelo), se mantendrá estrictamente confidencial. La información será anonimizada (se eliminarán los detalles de identificación como el nombre, el número de historia clínica y la dirección) y solo entonces será introducida en el ordenador. Ningún participante será mencionado en los resultados del estudio.

Los datos serán protegidos según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter Personal y el Real Decreto de desarrollo posterior. Los datos personales forman parte de un fichero responsabilidad del centro. De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, puedes ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberás dirigirte a tu médico del estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero si se utilizarán los que ya se han recogido.

Si deseas recibir mayor información o necesitas alguna aclaración, por favor, ponte en contacto con la investigadora principal: Marta Llorens Capdevila en el correo mllorens@tauli.cat

Si has entendido toda la información, para poder participar en el estudio deberás firmar el siguiente Consentimiento Informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO (menor)

Título: Influencia de los biomarcadores de estrés en el rendimiento cognitivo de adolescentes con Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

Por favor, lee detenidamente este apartado y, si estás conforme, firma y pon la fecha en la casilla preparada para ello más abajo.

- Se me han facilitado los detalles y riesgos conocidos de los procedimientos del estudio que puedo realizar.
- Comprendo que soy libre de acceder o negarme a participar y que puedo suspender mi participación en cualquier momento sin dar explicaciones.
- Accedo a que los datos recogidos en el estudio se utilicen con los fines descritos, incluida la transferencia de datos y su procesado con respeto del anonimato y de la confidencialidad de mis datos personales.
- Accedo a que se permita el acceso directo a mis documentos médicos a personas autorizadas.
- He leído y comprendido la información presentada en este documento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido respondidas.
- He recibido una copia de: la Hoja de información y de este documento de Consentimiento informado, firmada y fechada.

ACCEDO LIBREMENTE A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

A firmar simultáneamente, es decir, en la misma fecha, por todas las partes:

Nombre del participante

Fecha

Firma

Nombre del Investigador

Fecha Firma

Gracias por su participación en el estudio

