

Neurale activatie en connectiviteit tijdens responsinhibitie bij adolescenten met ADHD

D. VAN ROOIJ, J.K. BUITELAAR

ACHTERGROND In een grootschalig onderzoek bij adolescenten met aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) hebben we gekeken naar de onderliggende neurale afwijkingen tijdens responsinhibitie, één van de belangrijke cognitieve processen gerelateerd aan ADHD.

DOEL Meer inzicht verwerven in de biologische achtergrond van afwijkingen in de responsinhibitie bij adolescenten met ADHD.

METHODE Met fMRI werden hersenactiviteit en functionele connectiviteit tijdens de stoptaak gemeten bij 185 adolescenten met ADHD, bij 111 van hun niet-aangedane broers of zussen en bij een controlegroep van 124 deelnemers.

RESULTATEN Wij vonden bij adolescenten met ADHD afwijkende hersenactiviteit en -connectiviteit. Deze neurale afwijkingen hingen samen met slechtere prestaties op de stoptaak en met het aantal ADHD-symptomen. Niet-aangedane broers of zussen lieten soortgelijke afwijkende patronen van activatie en connectiviteit zien, maar geen verschil in cognitieve prestaties. Zij lieten daarnaast unieke patronen van compensatoire connectiviteit zien.

CONCLUSIE Deze resultaten bieden nieuwe inzichten in de biologische achtergrond van responsinhibitie en de achtergrond van ADHD. Neurale maten kunnen inzicht geven in de familiale patronen van afwijkende hersenactiviteit, zelfs zonder geobserveerde gedragsafwijkingen bij de niet-aangedane naaste verwanten. Deze hersenmaten kunnen hiernaast een deel van het fenotype van ADHD verklaren.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 917-922

TREFWOORDEN ADHD, fMRI, responsinhibitie



ARTIKEL



Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) is een veelvoorkomende en ook bijzonder complexe ontwikkelingsstoornis. In de praktijk wordt een ADHD-diagnose gebaseerd op de aanwezigheid van een brede selectie van onoplettendheids-, hyperactieve en/of impulsieve gedragskenmerken, die daarnaast een negatieve invloed hebben op het dagelijks functioneren (American Psychiatric Association 2013). Er is echter nog veel onbekend over welke biologische oorzaken ten grondslag liggen aan deze gedragskenmerken. Het onderzoek naar de biologische en genetische achtergrond van ADHD kan ons verder helpen in

het ontwikkelen van betere definities, diagnoses en behandelingen voor ADHD.

Het is bekend uit onderzoek bij tweelingen en adoptiekinderen dat ADHD een sterke erfelijke component heeft (Faraone & Khan 2005). De erfelijkheid van ADHD is echter complex, en berust vooral op genetische varianten die relatief veel voorkomen in de bevolking, slechts een zeer klein effect hebben en daardoor zeer moeilijk op te sporen zijn (Thapar e.a. 2013). Op dit moment is er nog maar een zeer beperkt aantal genetische varianten bekend die in meta-analyses bleken samen te hangen met ADHD (Gizer e.a.

2009). De manier waarop deze varianten de ontwikkeling en functie van de hersenen beïnvloeden, zijn nog vrijwel geheel onbekend (Brookes e.a. 2006; Franke e.a. 2009). Een mogelijk aanknopingspunt om verder te komen in het onderzoek naar de biologische achtergrond van ADHD is het onderzoek naar neurocognitieve afwijkingen bij jongeren met ADHD. We weten dat jongeren met ADHD namelijk minder goed zijn in het uitvoeren van bepaalde cognitieve processen en men neemt aan dat deze cognitieve afwijkingen samenhangen met de klinische symptomen (Castellanos e.a. 2006). Ook weten we van deze cognitieve processen vaak erg goed waar en hoe deze in de hersenen plaatsvinden. Daarom is het wellicht mogelijk om deze cognitieve processen te gebruiken als intermediair niveau van beschrijving, tussen het genetische niveau en het gedragsniveau. Deze cognitieve metingen die tussen de genetische achtergrond en het fenotype van een aandoening in liggen noemt men ‘endofenotypes’ (Gottesman & Gould 2003).

ACHTERGROND EN METHODE

In recent onderzoek hebben wij een van de belangrijke cognitieve processen gerelateerd aan ADHD, namelijk responsinhibitie, als uitgangspunt genomen. In het moderne leven is het erg belangrijk om snel te reageren op nieuwe inkomende informatie. Zo kan het in het verkeer regelmatig nodig zijn om een reeds ingezette actie op het laatste moment toch niet uit voeren, of om je reactie snel te wijzigen. Responsinhibitie verwijst naar het vermogen van iemand om zo’n reeds in gang gezette actie op het laatste moment nog te onderdrukken. Uit de literatuur blijkt dat proefpersonen met ADHD moeite hebben met dit proces: ze zullen vaker niet in staat zijn om een geselecteerde actie te onderbreken (Overtoom e.a. 2002). Taken zoals de stop-taak, die meten hoe goed personen zijn in responsinhibitie, zijn dan ook veelvuldig gebruikt in ADHD-onderzoek (Logan e.a. 1984). Uit onderzoek met gezonde proefpersonen is al veel informatie beschikbaar over de neurale systemen die ten grondslag liggen aan responsinhibitie, en er zijn al verschillende kleinschalige studies uitgevoerd naar de hersenactiviteit tijdens responsinhibitie bij patiënten met ADHD (Hart e.a. 2013). Vandaar dat we responsinhibitie gekozen hebben als uitgangspunt voor het verder bestuderen van de afwijkingen in de neurale activatie en connectiviteit bij adolescenten met ADHD.

In dit onderzoek lieten we 185 jongeren met ADHD de stop-taak uitvoeren terwijl ze in de scanner lagen om tegelijk hun hersenactiviteit te registreren tijdens het uitvoeren van de taak. Dit om nieuw inzicht te verwerven in de manier waarop de patronen van activatie en connectiviteit in de hersenen van adolescenten met ADHD afwijken van hun gezonde leeftijdgenoten. Daarnaast onderzochten wij ook 111 niet-aangedane broers of zussen van de adoles-

AUTEURS

DAAN VAN ROOIJ, postdoctorale onderzoeker, Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, en afd. Cognitive Neuroscience, Radboudumc, Nijmegen.

JAN K. BUITELAAR, hoofd van de onderzoeksgroep Neuropsychiatrie en Ontwikkelingsstoornissen, afd. Cognitive Neuroscience, Radboudumc, en hoofd van het Karakter Kinder- en Jeugd Psychiatrie Universitair Centrum, Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof.dr. Jan K. Buitelaar, afd. Cognitive Neuroscience, Radboudumc, Postbus 9101 (HP 204), 6500 HB Nijmegen.
 E-mail: Jan.Buitelaar@radboudumc.nl

Strijdige belangen: J.K. Buitelaar ontving honoraria als spreker van Lilly, Janssen-Cilag en Medice en was of is lid van de adviesraad van Lilly, Janssen-Cilag, UCB, Organon, Shire, Pfizer, Otsuka/Bristol-Myers Squibb, Novartis en Servier, ontving grants van Lilly en Shire en nam deel aan klinische trials van Lilly en Janssen-Cilag.

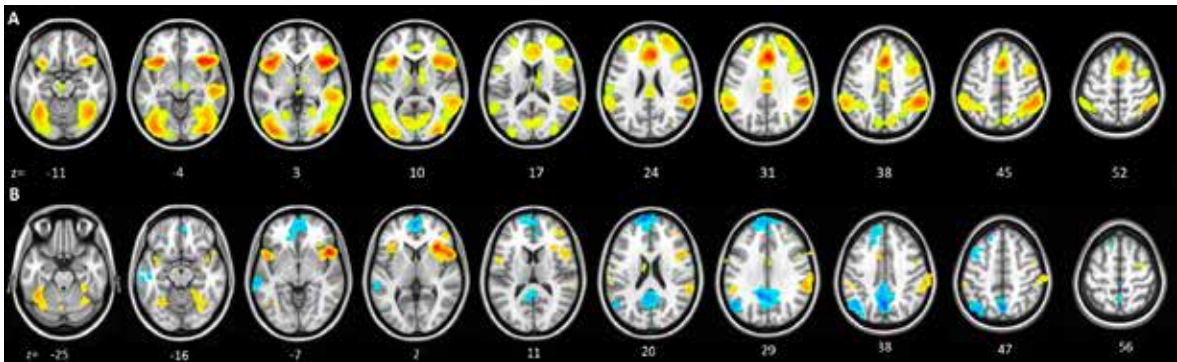
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-6-2015.

centen met ADHD in de huidige studie, en 124 gezonde controledeelnemers. De niet-aangedane familieleden zijn van groot belang, aangezien zij gemiddeld 50% van hun genetisch materiaal delen met een broer of zus met ADHD. Door te onderzoeken of hun hersenactiviteit ook verschilt van die van niet-verwante controlepersonen kunnen we verder zien in hoeverre deze neurale activatie familiaal bepaald is. Als laatste keken we in hoeverre deze hersenmaten geassocieerd waren met de prestaties van deelnemers op de stop-taak, en in hoeverre ze samenhangen met de ernst van de geobserveerde symptomen binnen de ADHD-groep.

RESULTATEN

De bevindingen van dit onderzoek zijn recentelijk in detail beschreven in een tweetal internationale publicaties (Van Rooij e.a. 2015a; 2015b). We keken eerst naar de hersenactiviteit tijdens de stop-taak bij alle proefpersonen. Het patroon van hersenactiviteit dat we waarnemen bevat zowel het gebruikelijke netwerk dat betrokken is bij responsinhibitie (bestaande uit onder andere de *gyrus frontalis inferior*, *anterior cingulate gyrus*, basale ganglia en *suprathalamic nucleus*), maar ook activatiekernen die bij andere cognitieve taken actief worden, zoals de *gyrus frontalis superior* en *temporal-parietal junction*, die geassocieerd worden met het controleren van aandacht (zie **FIGUUR 1A**). Vervolgens keken we naar de functionele connectiviteit

FIGUUR 1 De hersenactiviteit (A) en de functionele hersenconnectiviteit (B) tijdens onsuccesvolle inhibitiepogingen; rood wijst op hogere bètawaardes tijdens inhibitie, blauw op lagere bètawaardes in vergelijking met de uitgangswaarde



tijdens responsinhibitie. Uit deze analyse kwam naar voren dat er tijdens het inhiberen een sterke integratie is van de genoemde frontale en pariëtale kernen (zie **FIGUUR 1B**). Echter, het bleek ook dat er sterke negatieve connectiviteit zichtbaar was met een ander netwerk, het zogenaamde *default mode network* (DMN), wat aangeeft dat dit netwerk actief onderdrukt werd tijdens het uitvoeren van responsinhibitie. Het is bekend dat onderdrukking van het DMN plaatsvindt tijdens cognitieve taken (Spreng e.a. 2010), maar dit was nog niet eerder aangetoond voor responsinhibitie. Ook demonstreert dit resultaat het nut van connectiviteitanalyses in fMRI-studies, omdat deze onderdrukking in de activatiepatronen niet zichtbaar is.

Deelnemers met ADHD versus controlegroep

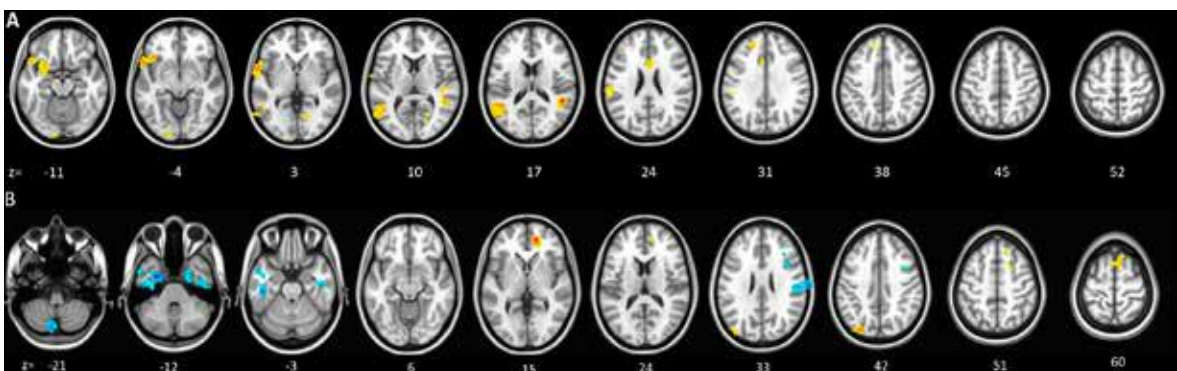
Als we keken naar de verschillen tussen adolescenten met ADHD en de controlegroep zonder ADHD, dan liet de ADHD-groep significant minder hersenactiviteit zien in een groot

deel van deze kerngebieden van het responsinhibitienetwerk. Dit duidt erop dat de hersenprocessen die ten grondslag liggen aan responsinhibitie minder efficiënt werken bij adolescenten met ADHD (zie **FIGUUR 2A**). Interessant genoeg was dit effect onafhankelijk van de leeftijd van de deelnemers en van hun geslacht of IQ; dit laat zien dat deze afwijkingen in hersenactiviteit niet beïnvloed worden door de genoemde factoren.

De adolescenten met ADHD lieten daarnaast ook een slechtere prestatie zien op de stoptaak. De zogenaamde stopsignaalreactietijd (SSRT) was langer bij adolescenten met ADHD, hetgeen erop duidt dat zij slechter zijn in inhiberen van hun acties. Ook was de variantie in de reacties van de groep met ADHD hoger, en maakten zij meer fouten tijdens de taak. Dit duidt erop dat ze er meer moeite mee hebben hun aandacht bij de taak te houden.

Een belangrijke observatie is dat de verschillende gedragsmaten van de taak correleerden met de hersenactiviteit in

FIGUUR 2 Verschillen in hersenactiviteit (A) en hersenconnectiviteit (B) tussen adolescenten met ADHD en een controlegroep tijdens onsuccesvolle inhibities; rood wijst op hogere bètawaardes bij controlegroep, blauw op hogere bètawaardes bij adolescenten met ADHD



verschillende kernen. Zo was de SSRT gecorreleerd met de activatie in de gyrus frontalis inferior, de meest centrale kern in het inhibitieproces. De variantie in reactietijd was geassocieerd met activatie in de pariëtale cortex, geassocieerd met aandachtsregulatie, en de foutcores waren geassocieerd met activatie in de cingulate gyrus, waarvan bekend is dat deze onder andere verantwoordelijk is voor foutdetectie.

Deze resultaten laten zien dat er verschillende cognitieve processen actief zijn tijdens de stoptaak en dat al deze verschillende maten bij adolescenten met ADHD over het algemeen aangedaan zijn. Ook was de mate van activatie in de gyrus frontalis inferior en andere kernen bij adolescenten met ADHD voorspellend voor het aantal ADHD-symptomen. We konden hierdoor deels het ADHD-fenotype voorspellen aan de hand van patronen in hersenactiviteit bij onze deelnemers.

De analyses naar de functionele hersenconnectiviteit leverden aanvullende data op betreffende de oorzaak van de geobserveerde gedragsafwijkingen in de ADHD-groep. Zo zagen we bij de adolescenten met ADHD naast minder hersenactiviteit ook minder connectiviteit binnen het responsinhibitienetwerk in vergelijking met de controlegroep (zie **FIGUUR 2B**). Ook lieten ze juist meer connectiviteit zien tussen de responsinhibitiekernen (gyrus frontalis inferior en superior) en het DMN. Deze resultaten duiden erop dat de functionele connectiviteit bij jongeren met ADHD niet alleen minder goed is geïntegreerd binnen het responsinhibitienetwerk, maar dat ze ook minder goed de irrelevante netwerken zoals het DMN kunnen onderdrukken tijdens een taak. Ook is de connectiviteit op zichzelf gecorreleerd met taakprestaties en met de hoeveelheid ADHD-symptomen. Dit laat de kracht zien van het combineren van activatie- en connectiviteitsmaten in een onderzoek. Omdat deze orthogonaal aan elkaar worden berekend, leveren ze allebei een unieke bijdrage aan het verklaren van variantie in de gedragsmaten en het ADHD-fenotype. Ook geven ze ons unieke inzichten in de relatie tussen de verschillende hersenprocessen en netwerken die actief zijn tijdens responsinhibitie.

Groep met ADHD versus verwanten zonder ADHD

Als laatste keken we naar de patronen van hersenactiviteit en connectiviteit bij de niet-aangedane broers en zussen. Deze groep liet geen symptomen van ADHD zien en presteerde even goed op de stoptaak als de controlegroep. Toch lieten hun hersenactiviteit en de connectiviteit binnen het responsinhibitienetwerk afwijkingen zien in dezelfde

richting als hun broers en zussen met ADHD, zij het in mindere mate.

Echter, uit de connectiviteitanalyse kwam naar voren dat de niet-aangedane broers en zussen tijdens responsinhibitie significant lagere connectiviteit tussen het responsinhibitienetwerk en de motorcortex lieten zien in vergelijking met beide andere groepen. Dit kan erop duiden dat de niet-aangedane broers en zussen de afwijkingen in het responsinhibitienetwerk weten te compenseren door direct de motorcortex te onderdrukken, en zo alsnog normale niveaus van inhibitie weten te behalen.

Deze inzichten zijn belangrijk voor het onderzoek naar de biologische achtergrond van ADHD, omdat we laten zien dat afwijkingen in de cognitieve functies inderdaad familiaal overdraagbaar zijn, maar dat dit niet hoeft te leiden tot meetbare slechtere prestaties op de neuropsychologische test.

DISCUSSIE

Op basis van deze resultaten zijn we momenteel bezig met vervolgonderzoek op genetisch gebied. We proberen om de gevonden verschillen en hersenactiviteit te verklaren uit genetische verschillen tussen onze groepen. Hiervoor hebben we een selectie gemaakt van een aantal verschillende genetische varianten in de dopamine- en serotoninesystemen die in eerdere studies met ADHD in verband zijn gebracht (Brookes e.a. 2006; Faraone & Khan 2005). Het bestuderen van deze risicovarianten kan ons vertellen of de afwijkende neurale en gedragspatronen van responsinhibitie in ADHD ook samenhangen met genetische afwijkingen in deze belangrijke neurotransmittersystemen.

CONCLUSIE

We laten in dit onderzoek zien wat de waarde kan zijn van grootschalig fMRI-onderzoek binnen de neuropsychiatrie in het algemeen en binnen onderzoek naar responsinhibitie bij ADHD in het bijzonder. Aan de hand van deze resultaten hebben we zowel nieuwe inzichten verworven in de biologische achtergrond van responsinhibitie en in de biologische achtergrond van ADHD. Daarnaast demonstren we dat deze neurale maten inzicht kunnen geven in de familiale patronen van afwijking in hersenactiviteit, zelfs als er geen gedragsafwijkingen zichtbaar zijn bij de niet-aangedane broers en zussen. Ook laten we zien dat hersenmaten een deel van het fenotype van ADHD kunnen verklaren, en dat activatie en connectiviteitsmaten hier een aanvullende rol in spelen.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Brookes K, Xu X, Chen W, Zhou K, Neale B, Lowe N, e.a. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes. *Mol Psychiatry* 2006; 11, 934-53.
- Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 117-23.
- Faraone S, Khan S. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 67 (Suppl 8): 13-20.
- Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Gen* 2009; 126: 13-50.
- Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Gen* 2009; 126: 51-90.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-45.
- Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 185-98.
- Logan GD, Cowan WB, Davis KA. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1984; 10: 276-91.
- Overtoom CCE, Kenemans JL, Verbaten MN, Kemner C, Van der Molen MW, Van Engeland H, e.a. Inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a psychophysiological study of the stop task. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 668-76.
- Rooij D van, Hartman CA, Mennes M, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, e.a. Distinguishing adolescents with ADHD from their unaffected siblings and healthy comparison subjects by neural activation patterns during response inhibition. *Am J Psychiatry* 2015a; 172: 674-83.
- Rooij D van, Hartman CA, Mennes M, Oosterlaan J, Franke B, Rommelse N, e.a. Altered neural connectivity patterns during response inhibition in adolescents with ADHD and their unaffected siblings. *Neuroimage Clin* 2015b; 7: 325-35.
- Spreng RN, Stevens WD, Chamberlain JP, Gilmore AW, Schacter DL. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage* 2010; 53: 303-17.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 3-16.

SUMMARY

Neural activation and connectivity during response inhibition in adolescents with ADHD

D. VAN ROOIJ, J.K. BUITELAAR

BACKGROUND We studied the neural correlates of response inhibition in a large cohort of adolescents with ADHD, their unaffected siblings and controls. Response inhibition is a key executive function deficit of attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD).

AIM To obtain new insight into the biological nature of response inhibition deficits in adolescents with ADHD.

METHOD We studied the neural correlates of response inhibition in a large cohort of adolescents with ADHD (n = 185), their siblings unaffected by ADHD (n = 111) and controls (n = 126). We took fMRI measurement while the subjects performed the stop-task; this allowed us to investigate neural activation and neural connectivity.

RESULTS Our results indicate that adolescents with ADHD show reduced brain activation and reduced connectivity in their response inhibition network. Our neural measurements correlated with subjects' performance on the stop-task and with the number of ADHD symptoms in the adolescents with ADHD. Unaffected siblings showed similar but less severe neural deviations but no cognitive deficits; unaffected siblings also showed unique patterns of compensatory connectivity.

CONCLUSION These results provide new insights into the biological background of response inhibition and of ADHD. Neural measurements can give us a better understanding of the familial patterns of biological alterations, even if no behavioral deficits could be detected in the unaffected siblings. These neural correlates can also help to explain part of the ADHD phenotype.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)12, 917-922

KEY WORDS ADHD, fMRI, response inhibition