

1

Inleiding

1.1 ADHD BIJ VOLWASSENEN

Volwassenen met ADHD hebben last van snelle afleidbaarheid, slechte planning en organisatie, stemmingswisselingen en woedebuien. Ze zoeken spanning en risico's op om zich beter te kunnen concentreren, gebruiken vaak drugs en alcohol, en zijn impulsief en onrustig. Daarnaast hebben ze bijna altijd nog een of meer bijkomende stoornissen, zoals angst, depressie, verslaving, een slaapstoornis, een bipolaire stoornis of een persoonlijkheidsstoornis. Dit alles geeft problemen bij het functioneren op school, op het werk en in relaties. Mensen met ADHD hebben dan ook vaak een geschiedenis van blijven zitten op school, en op het werk twaalf ambachten en dertien ongelukken. Verder hebben ze vaker dan gemiddeld (auto-)ongelukken, ze zijn vaker ziek en minder productief, en ze hebben vaak chronisch onbegrepen lichamelijke klachten door overbelasting. Zolang niet duidelijk is dat achter deze veelheid aan klachten ADHD schuil kan gaan, lijdt de persoon zonder dat passende hulp kan worden geboden. Als de diagnose eenmaal is gesteld is het voordeel dat de stoornis goed te behandelen is, ook op volwassen leeftijd. Maar daar gaat vaak een lange weg aan vooraf: van zoeken naar wat er toch aan de hand zou kunnen zijn, waarom men zich anders voelt dan anderen en niet op het eigen niveau functioneert. De weg is ook lang door onbegrip van de omgeving en onkunde bij hulpverleners, die de relatief jonge diagnose ADHD op volwassen leeftijd niet hebben leren kennen in hun opleiding.

Steeds meer volwassenen met ADHD publiceren over hun leven met deze stoornis. Een van hen is Hannah Buenting die op negentienjarige leeftijd over haar ervaringen schreef in *Hieper: Up en down met ADHD*. In geestige anekdotes en bekentenissen laat ze zien hoe het leven van een ADHD'er er echt uitziet onder het motto 'niet alleen kleine jongetjes zijn hyperactief'. Op haar dertiende jaar werd duidelijk dat er 'iets' met haar aan de hand was, ze werd 'helemaal gestoord van deadlines' en kon simpele praktische problemen (rekeningen, afwas, opruimen) niet oplossen. Ze had een mavo-schooladvies, maar dankzij haar ouders ging ze toch naar het vwo. Het denkniveau kon ze makkelijk aan, alleen niet de verplichtingen van het huiswerk. In de klas was ze door haar overenthousiasme en drukke praten een stoorzender zonder het te willen. Op haar zestiende jaar werd zij gediagnostiseerd met ADHD. Eerst was ze daar 'bozig' over, het was immers geen tijdelijke ziekte en ze moest zich constant verdedigen tegenover mensen die vinden dat ADHD een modeziekte is. Aan de andere kant was ze blij dat er nu dingen konden veranderen. Er

waren opeens richtlijnen om haar te helpen, waaronder het medicijn Ritalin, tegen de chaos in haar hoofd. Zij schrijft over die chaos en alle pijnlijke, rare en grappige situaties die daar het gevolg van zijn. Over onder meer vergeetachtigheid, hoogbegaafdheid (niet dus!), gedrogeerd worden en de ADHD-liefde.

Ook Jacob Klompstra, bij wie pas op 58-jarige leeftijd de diagnose ADHD werd gesteld, publiceerde een boek: *Watisdiejongendruk!* Na die diagnose vielen allerlei problemen uit het verleden op hun plaats. Niet alleen zijn eigen gedrag kon hij beter plaatsen, maar ook de levenslange conflicten met autoriteiten, de lichamelijke klachten en de burn-out, en de reacties van familieleden. Hij was een jongen over wie zijn opa altijd al zei: ‘Wat is die jongen druk’. Een leven met ADHD blijkt een bewogen leven, vanaf de lagere schooltijd tot op middelbare leeftijd. Zelf noemt hij de periode na de diagnose zijn ‘tweede leven’, alsof hij sinds die tijd pas tot zijn recht is gekomen. Hij beoogt door zijn verhaal de zoektocht naar rust en erkenning voor anderen met dezelfde stoornis te bekorten (www.watisdiejongendruk.nl).

1.1.1 Korte geschiedenis van ADHD

ADHD-symptomen bij kinderen werden in 1902 voor het eerst beschreven door George Still (Martinez-Badía & Martinez-Raga, 2015). Het cluster van symptomen als aandachts- en leerproblemen, hyperactief gedrag, impulsiviteit en gedragsstoornissen werd door hem een ‘defect of moral control’ genoemd. Toen al beschreef hij het chronische beloop van deze symptomen. Een doorbraak vormde de publicatie van Bradley in 1937 over de verbetering die het stimulans benzedrine had op het gedrag en de leerprestaties van hyperactieve kinderen (Strohl, 2011). Maar pas in de jaren zestig van de vorige eeuw kwam er meer belangstelling voor kinderen met aandachtstekort en hyperactiviteit (Sandberg, 1996). Tot de voorgangers van Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) behoren Minimal Brain Damage en Minimal Brain Dysfunction, Hyperkinetic Reaction of Childhood (DSM-II), Hyperkinetic Disorder (ICD-10) en Attention-Deficit Disorder with and without Hyperactivity (ADHD en ADD) (DSM-III). De omschrijving van de stoornis in classificatiesystemen als the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) van de American Psychiatric Association (APA), en the International Classification of Disease (ICD) van de World Health Organisation (WHO) verbeterde naar aanleiding van nieuwe inzichten uit onderzoek. De verwijzing naar een organische oorzaak werd weggelaten uit de naam (Minimal Brain Damage) toen met EEG-onderzoek geen duidelijke afwijkingen konden worden aangetoond. Daarna werd de beschrijving van de kenmerkende symptomen de basis voor de nieuwe naam.

De een-na-laatste versie van de DSM (APA, 1994) kent achttien criteria voor ADHD, waarvan negen voor aandachtstekort en negen voor hyperactiviteit/impulsiviteit. ADHD begint per definitie in de kindertijd en kan blijven voortduren in adolescentie en volwassenheid, met eventueel minder symptomen dan in de kindertijd. Het afkappunt voor ADHD bij kinderen ligt bij zes van de negen criteria van aandachtstekort, of van hyperactiviteit/impulsiviteit, of van beide. Het afkappunt voor volwassenen is in de DSM-5 verlaagd van zes naar vijf van de negen kenmerken; ook is de leeftijd van aanvang van de symptomen veranderd van voor het zevende jaar naar voor het twaalfde jaar. Zie voor meer informatie over de DSM-5 en de aanpassingen in het Diagnostisch Interview voor ADHD (DIVA) paragraaf 3.3.

1.1.2 ADHD bij volwassenen in Nederland en Europa

Hoewel ADHD bij kinderen zich in een groeiende belangstelling mocht verheugen vanaf de jaren zestig, duurde het nog tot 1993 voordat in Nederland een eerste publicatie verscheen over de problemen van volwassen geworden kinderen met ADHD (Compernelle, 1993). Nadat deze kinderen de kinderpsychiatrische hulpverlening waren ontgroeid bleek hun stoornis vaak voort te duren, maar zij konden niet terecht in de volwassenenpsychiatrie voor verdere behandeling. ADHD was daar onbekend, de ervaring met stimulantia nihil en de vrees voor verslaving aan deze middelen groot. Patiënten vielen dus tussen wal en schip van de kinder- en volwassenenpsychiatrie. In 1996 verschenen de eerste publicaties over de validiteit van de diagnose en over diagnostiek en behandeling van ADHD bij volwassenen (Herpers & Buitelaar, 1996; Kooij et al., 1996). Sindsdien is het aantal publicaties over en studies naar ADHD bij volwassenen (inter)nationaal enorm toegenomen. De auteur van dit boek begon met diagnostiek en behandeling van ADHD bij volwassenen in 1995. De oudervereniging Balans voor kinderen met onder andere ADHD, die toen 10.000 leden had, verwees na korte tijd grote aantallen volwassen geworden kinderen met ADHD afkomstig uit het hele land voor hulp. Dit maakte in 1998 de oprichting van een landelijk netwerk van professionals noodzakelijk, zodat patiënten na behandeling konden worden terugverwezen naar een behandelaar in hun eigen regio. Deze behandelaars waren geïnteresseerd en wilden meer informatie over diagnostiek en behandeling. Er werden cursussen voor hen ontwikkeld, er werd onderzoek gestart en er verschenen publicaties (Boonstra et al., 1999; Middelkoop et al., 1997; Kooij et al., 1999; 2001). Het Netwerk ADHD bij volwassenen fuseerde in 2010 met het Kinderartsen Netwerk ADHD, tot het 'ADHD Netwerk' dat ongeveer 700 professionals verenigt die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen en volwassenen met ADHD in Nederland. Het werk van deze onafhankelijke stichting wordt gesteund door de bijdragen van de deelnemers en van een aantal ggz-instellingen. Voor meer informatie over het Netwerk en lidmaatschap wordt verwezen naar www.adhdnetwerk.nl.

In 2001 werd patiëntenvereniging Impuls voor volwassenen met ADHD en aanverwante stoornissen (eerst onder de naam Adhesie) opgericht (www.impulsenwoortblind.nl). In 2002 startte de eerste multidisciplinaire ambulante behandelafdeling voor volwassenen met ADHD bij Parnassia in Den Haag, tegelijk met het Kenniscentrum ADHD bij volwassenen. De afdeling ontwikkelde samenhangende en geprotocolleerde instrumenten voor diagnostiek en behandeling, het Kenniscentrum richtte zich op kennis ontwikkelen, verspreiden en implementeren in de Nederlandse ggz. Ook elders werden teams en afdelingen opgezet die ADHD bij volwassenen gingen behandelen. Het Trimbos Instituut ontwikkelde in 2004 het eerste protocol 'ADHD bij verslaving' en investeerde in training van medewerkers van vijf grote verslavingszorginstellingen.

In 2003 volgde de oprichting van het European Network Adult ADHD (www.eunetworkadultadhd.com), met als doel onderzoekers en behandelaars van ADHD bij volwassenen in Europa te verenigen, samen te werken in onderzoek, kennis over ADHD bij volwassenen te verspreiden, diagnostiek en behandeling te verbeteren, en de toegang voor patiënten tot adequate hulpverlening te bevorderen in Europa. In verschillende landen was een vergelijkbare interesse en onderzoeksactiviteit ontstaan (Asherson et al., 2004; Krause et al., 1998; Rasmussen et al., 2001; Toone & Van der Linden, 1997;

Van der Linden et al., 2000). De oprichting van het European Network had tot gevolg dat de belangstelling van behandelaars en onderzoekers voor ADHD bij volwassenen in Europa zichtbaar werd voor de vooral in Amerika actieve farmaceutische industrie. Dit was van belang omdat patiënten in de meeste Europese landen alleen met Ritalin konden worden behandeld en wat betreft medicatie geen enkel alternatief hadden. In die tijd beschikte de vs al over een tiental medicamenteuze behandel mogelijkheden. Nog steeds lopen de vs voor wat betreft de kennis en de ontwikkeling van nieuwe en verbeterde medicijnen, maar er zijn nu registratiestudies in Europa voor langwerkende medicijnen die speciaal onderzocht en getoetst zijn op effectiviteit en veiligheid bij volwassenen met ADHD.

Sinds 2014 is er ADHDFund, een online internationaal crowdfundingplatform voor onderzoek naar ADHD, gebaseerd op de onderzoekswensen van mensen met ADHD. ADHDFund is onafhankelijk van sponsoring door de farmaceutische industrie en wil meer patiëntgebonden onderzoek stimuleren (www.adhdfund.com).

1.1.3 ADHD: een neurobiologische stoornis

ADHD is de afkorting van *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder* en is bekend als kinderpsychiatrische stoornis die vaak blijft voortduren in de volwassenheid. ADHD komt bij 4-8% van de kinderen voor (Faraone et al., 2003). ADHD was vroeger bekend onder de naam Minimal Brain Damage, omdat indertijd werd aangenomen dat een kleine hersenbeschadiging, die bijvoorbeeld bij de geboorte kan optreden door zuurstofgebrek, de oorzaak was. Tegenwoordig wordt de erfelijkheid als belangrijkste risicofactor voor ADHD beschouwd. Dit is aangetoond met behulp van zowel tweeling-, als adoptie-, als familieonderzoek. 60 tot 80% van de variantie voor ADHD wordt verklaard door genetische factoren, zoals herhaaldelijk is gebleken uit onderzoek bij monozygote tweelingen (Faraone et al., 2005). Bij twee-eiige tweelingen is de concordantie ook verhoogd vergeleken met het voorkomen in de algemene bevolking (30%), evenveel als bij broers en zussen (Gilger et al., 1992; Sherman et al., 1997). ADHD komt vaak bij meer personen in families voor en de oorzaak kan zowel genetisch, als door omgevingsinvloeden, als door hun interactie bepaald zijn. Perinataal kortdurend zuurstofgebrek alleen verklaart slechts in 2% van de gevallen het ontstaan van ADHD (Buitelaar, 2002). Prenatale ongunstige factoren, zoals langdurig zuurstofgebrek door bloedverlies of een slecht functionerende placenta, roken en alcoholgebruik door de moeder tijdens de zwangerschap, kunnen wel van invloed zijn op het ontstaan van ADHD (Milberger et al., 1997).

Ook een laag geboortegewicht, vroeggeboorte en congenitale hypothyreoïdie worden met ADHD geassocieerd (Botting et al., 1997; Millichap, 2008). Er is steeds meer interesse voor het effect van voeding op gedrag, waaronder op gedrag bij psychiatrische stoornissen (Lakhan & Vieira, 2008).

Indicaties voor dieettherapie kunnen zijn: onvoldoende effect of te veel bijwerkingen van medicatie, voorkeur van de patiënt, en wijziging van een ongezond dieet met veel vet en suikers naar een gezond dieet. Een ongezond dieet met een onregelmatig eetpatroon komt in de praktijk heel veel voor. IJzer en zink kunnen worden aangevuld bij een aange-toond tekort, en kunnen het effect van behandeling met stimulantia vergroten (Millichap et al., 2012).

Vaak wordt de vraag gesteld of suiker ADHD kan veroorzaken of verergeren. Een dieet waarin suiker wordt weggelaten kon in gecontroleerd onderzoek bij kinderen niet in verband worden gebracht met een afname van ADHD-symptomen (Arnold, 2001). Een andere hypothese, waarvoor wel enige evidentie bestaat, is dat bij kinderen, adolescenten en volwassenen met ADHD de opname van voedingsstoffen, met name van omega 3-vetzuren, omega 4-vetzuren en omega 6-vetzuren anders verloopt dan bij normale controles, c.q. tekortschiet. Dus ook bij een gezond dieet krijgt iemand met ADHD te weinig van deze vetzuren binnen (Antalis et al., 2006; Colter et al., 2008; Young et al., 2004). De vraag of door toevoegen van extra vetzuren de symptomen van ADHD inderdaad afnemen is nog niet overtuigend beantwoord (Busch, 2007). Een uitgebreid Cochrane-review naar de effecten van onverzadigde vetzuren bij ADHD laat geen significante verschillen zien tussen omega 3- en omega 6-vetzuren en placebo (Gillies et al., 2012). Een klein aantal studies toont wel effect aan van de gecombineerde omega 3- en omega 6-vetzuren. Meer, en meer solide onderzoek is nodig om dit te bevestigen. Anderen claimen juist dat het weglaten van bepaalde bestanddelen uit de voeding (het zogenaamde eliminatiedieet) effect heeft op de ADHD-symptomen (Pelsser et al., 2009).

Nederlands onderzoek bij honderd kinderen met ADHD (en ODD) van 4-8 jaar die of het beperkte eliminatiedieet kregen, of hun eigen dieet aangevuld met gezonde voedingsadviezen, liet veelbelovende resultaten zien (Pelsser et al., 2011). Ten behoeve van het onderzoeksdieet werden de eerste drie weken steeds meer voedingsmiddelen afgebouwd, het beperkte dieet moest daarna vier tot negen weken worden volgehouden. Als het dieet de eerste drie weken geen effect had (bij 41%) werd het verder beperkt tot alleen rijst, kalkoen, groenten, peer, en water. Bij 64% van de kinderen (n=32) die het onderzoeksdieet strikt volgden, namen de ADHD- en ook de ODD-symptomen significant af. De kinderen in de controlegroep met een gewoon gezond dieet verbeterden niet. Bij de responders volgde daarna een tweede fase waarbij bepaalde voedingsmiddelen weer werden toegevoegd waarvan vermoed werd dat deze terugval in ADHD-symptomen konden induceren. Dit gebeurde bij negentien van de dertig kinderen (63%). Mogelijk kan een deel van de kinderen die goed reageren op het dieet met minder medicatie toe. Sterke punten van de studie waren het grote aantal kinderen, de studieopzet en het feit dat meerdere onderzoekscentra meededen. Zwak punt van het onderzoek was dat het niet gecontroleerd was: patiënten en onderzoekers wisten wie het eliminatiedieet kreeg, waardoor de placeborespons in de groep responders is verhoogd. De onderzoeksgroep van gemotiveerde ouders vormt bovendien geen afspiegeling van de klinische praktijk. Een intrigerende wetenschappelijke vraag is wel hoe voedingsmiddelen de genetisch bepaalde aandoening ADHD precies beïnvloeden. De directe toepasbaarheid van het dieet is voorlopig gering voor andere groepen dan de onderzochte: kleine kinderen met zeer gemotiveerde ouders (en leerkrachten). Het dieet wordt 'ingewikkeld en belastend' genoemd en is moeilijk vol te houden voor oudere kinderen en volwassenen met ADHD die geen ouders hebben om alles te regelen. Een ander probleem is de beschikbaarheid van het dieet: het dieet kan maar op een plaats in Nederland worden gevolgd, en er is gebrek aan kennis over de toepassing van het dieet in het veld. Replicatie van het onderzoek met een echte controlegroep in een gemiddelde patiëntenpopulatie is nodig om de meerwaarde van het dieet te kunnen vaststellen. Het eliminatiedieet werd besproken in

een review (Stevenson et al., 2014) en in een meta-analyse door onder anderen Sonuga-Barke (2013), met strikte inclusiecriteria over de effectiviteit van niet-farmacologische behandelmethoden voor ADHD: vooral ongeblindeerd onderzoek zoals ook het geval was bij het eliminatiedieet, hield statistisch uiteindelijk geen stand. Dit betekent dat de eisen voor niet-farmacotherapeutisch onderzoek niet langer onder kunnen doen voor die bij medicatiestudies.

Een toenemend aantal, maar niet alle gecontroleerde onderzoeken bij kinderen met ADHD laat zien dat zij veel lagere ferritinespiegels hebben dan controles en dat dit samenhangt met de ernst van de stoornis(sen) (Juneja et al., 2010; Oner et al., 2010; 2012; Donfrancesco et al., 2012; Tan et al., 2011). Ferritine is nodig voor de dopaminestofwisseling, wat de samenhang met ADHD zou kunnen verklaren. Tevens lijkt er overlap tussen ADHD, Restless Legs Syndrome (RLS) en een laag ferritine (Oner et al., 2007). Er lijkt ook samenhang te zijn tussen lage ferritinespiegels bij kinderen met ADHD en slaapproblemen (Cortese et al., 2009). IJzersuppletie bij kinderen met ADHD en een lage ferritinespiegel lijkt het effect van stimulantia voor ADHD te bevorderen (Calarge et al., 2010). Daarnaast is ijzertekort geassocieerd met cardiovasculaire problemen, en zou ijzersuppletie kunnen beschermen tegen cardiovasculaire bijwerkingen van stimulantia in risicogroepen. Meer onderzoek hiernaar is echter nodig (Parisi et al., 2012). Bij MRI-onderzoek bleken de ijzerspiegels ook verlaagd in de linker- en rechterthalamus bij kinderen met ADHD vergeleken met controles (Cortese et al., 2012). De betekenis van ijzer- en ferritinespiegels voor de pathofysiologie van ADHD en de comorbiditeit, alsmede voor de behandeling met medicatie, zal toekomstig onderzoek verder moeten uitwijzen.

De best onderbouwde risicofactor voor ADHD, de erfelijkheid, wordt in zogenaamde linkage-studies in families met ADHD verder onderzocht. Linkage-studies in families met ADHD richten zich op DNA-markers bij aangedane en niet-aangedane familieleden. Er is herhaaldelijk met behulp van genomscans linkage aangetoond voor de chromosomen 5p13, 6q, 7p, 9q, 11 q, 12q en 17p (Hebebrand et al., 2006) en er worden steeds nieuwe verbanden gevonden (Mick & Faraone, 2008). Moleculair genetisch onderzoek richt zich op disfunctie van de dopaminerge en noradrenerge systemen bij ADHD. Dopamine wordt verondersteld de remfunctie of inhibitie te stimuleren bij ADHD. Een genetisch gestuurde, hypodopaminerge neurotransmissie wordt verantwoordelijk geacht voor het tot uiting komen van ADHD, mogelijk in interactie met nog niet geheel opgehelderde omgevingsfactoren als hypertensie, roken en alcoholgebruik in de zwangerschap. Hoewel de precieze genetische overdracht niet bekend is, is er toenemende duidelijkheid over de associatie van de volgende genen met ADHD: de dopamine-4-receptor (DRD4), de dopamine-5-receptor (DRD5), de dopaminetransporter (DAT1), het dopamine-beta-hydroxylase-gen (DBH), de serotonerge transporter (5-HTT), de serotonerge receptor (HTR1B), en het synaptosomaal geassocieerde proteïne, 25 kDa (ww-25) (Faraone et al., 2005). Elk gen draagt slechts voor een klein gedeelte bij aan het risico op de stoornis. Genome wide association studies (GWAS) bij ADHD slagen er tot nu toe niet in significante associaties met ADHD te vinden (Neale et al., 2010; Hinney et al., 2011). Voor significante bevindingen bij genen met een klein effect zijn enorme aantallen patiënten nodig, zodat er wereldwijde samenwerkingsverbanden zijn gevormd voor dit type onderzoek. Wel zijn er associaties met genen voor de motorische problemen bij ADHD en Restless Legs

gevonden (Franke et al., 2009; Fliers et al., 2012). Verder werden zogenaamde zeldzame copy number variants (CNV's), die bij minder dan 1% van de bevolking voorkomen, vergeleken bij kinderen met ADHD en controles; bij ADHD kwamen CNV's significant vaker voor, op dezelfde loci als bij autisme en schizofrenie (Williams et al., 2012; Stergiakouli et al., 2012).

Het huidige moleculair genetisch onderzoek richt zich met name op de zogeheten endofenotypes, ook wel niet-klinische markers van het genetisch risico genoemd. Endofenotypes bevinden zich op het niveau tussen genen en gedrag, zoals neuropsychologische, neuro-imaging of neurofysiologische afwijkingen met genetische associaties (Crosbie et al., 2008; Doyle et al., 2005a; 2005b; Rommelse et al., 2008).

Afwijkingen in het werkgeheugen, het zogenaamde *default-mode network* (DMN), en de dopamine-transporter (DAT1) worden gezien als mogelijke endofenotypes voor ADHD. Deze systemen hangen onderling samen. Door genetisch onderzoek te combineren met MRI-onderzoek en werkgeheugentaken werd duidelijk dat het DAT1 9R allel geassocieerd is met volwassen ADHD vergeleken met controles.

Het zogenaamde *dual pathway model* verklaart deels de neuropsychologische heterogeniteit bij ADHD, dat wil zeggen dat cognitieve en motivationele tekorten kunnen worden onderscheiden die bij sommige, maar niet alle patiënten voorkomen. Een derde factor lijkt ook mee te spelen: *temporal processing*, maar dit moet nog bevestigd worden door meer onderzoek (Sonuga-Barke et al., 2010).

Een genetisch gestuurde, hypodopaminerge neurotransmissie wordt verantwoordelijk geacht voor het tot uiting komen van ADHD, mogelijk in interactie met nog niet geheel opgehelderde omgevingsfactoren, als hypertensie, roken en alcoholgebruik in de zwangerschap.

1.1.4 Neuroanatomie

Er zijn neuroanatomische verschillen gevonden tussen normale controles en patiënten met ADHD. Bij een vergelijking op groepsniveau, is bij kinderen met ADHD het totale hersenvolume 4,7% kleiner dan normaal, met name in die gebieden die betrokken zijn bij het executieve functioneren (dorsolaterale prefrontale cortex, caudatus, globus pallidus en cerebellum) (Castellanos et al., 2002; Seidman et al., 2005). In crosssectioneel onderzoek hebben jongens met ADHD grotere hersenvolumes dan meisjes met ADHD, maar het hersenvolume van beiden ligt beneden de normen voor geslacht en leeftijd. Dit verschil blijkt constant gedurende de ontwikkeling van kinderen tussen 5 en 19 jaar, het volume neemt dus niet toe met de leeftijd. De grootte van de hersenomvang correleert significant met de ernst van de ADHD (Castellanos et al., 2002; Castellanos & Tannock, 2002). Jongens en meisjes met ADHD hebben dezelfde afwijkingen in de frontale cortex, basale ganglia en cerebellaire vermis (Castellanos et al., 2001). ADHD-kinderen hebben een omgekeerde asymmetrie van de nucleus caudatus vergeleken met normale controles: het rechterdeel is bij hen groter dan het linker, terwijl normaal het linkerdeel groter is. Dit verschil in asymmetrie is het meest opvallend bij jongens met ADHD en wordt veroorzaakt door een kleinere linker nucleus caudatus (Hynd et al., 1993).

Aangezien een kleiner volume van de basale ganglia bij zowel patiënten met ADHD als bij niet-aangedane familieleden is gevonden, wordt verondersteld dat deze bevinding geas-

socieerd is met een verhoogd familiair risico op de stoornis. In onderzoek bij jongens met ADHD was het cerebellum daarentegen alleen kleiner bij hen, in tegenstelling tot hun niet-aangedane familieleden, waardoor het volume van het cerebellum waarschijnlijk wél direct geassocieerd is met de pathofysiologie van de stoornis (Castellanos, 2002; Durston et al., 2004).

1.1.4.1 Connectiviteit bij ADHD

De term connectiviteit verwijst naar de verbindingen tussen verschillende hersengebieden. Deze verbindingen zijn toegenomen respectievelijk afgenomen in bepaalde hersengebieden bij ADHD vergeleken met controles (Tomasi & Volkow, 2012). Het gaat om toegenomen connectiviteit in de regio's betrokken bij beloning en motivatie, en een afname van connectiviteit in de gebieden van het default-mode netwerk (dat actief is in rust), en de dorsale aandachtsnetwerken. Dit kan passen bij de beperkte interactie tussen controle enerzijds en beloning anderzijds die wordt gevonden bij ADHD. Bij onderzoek naar de myelinisatie en micro-organisatie van de witte stof blijken verschillen tussen kinderen met en zonder ADHD: met name in het fronto-striatale gebied is de micro-organisatie veranderd bij kinderen met ADHD, samenhangend met de aandachtsfunctie (de Zeeuw et al., 2012).

Structurele veranderingen van het volume van verschillende hersengebieden na behandeling met methylfenidaat konden in een recente mega-analyse niet worden aangetoond (Hoogman et al., 2017).

1.1.5 Functionele neuro-imagingstudies

SPECT- en PET-studies bij kinderen en/of volwassenen wijzen op hypoperfusie en functiestoornissen (een verlaagde glucosestofwisseling) van de prefrontale en premotore cortex en het striatum (Lou et al., 1989; Zametkin et al., 1990). In fMRI-onderzoek bleek bij acht volwassenen met ADHD in tegenstelling tot normale controles, de anterior cingulus bilateraal in het geheel niet te activeren tijdens een zogenaamde Counting Stroop-taak, die afleidbaarheid meet. Dit hersengedeelte werd bij normale controles wel geactiveerd. Bij de ADHD-patiënten werd een ander deel van de hersenen geactiveerd en dit was gecorreleerd met slechtere prestaties op de taak (Bush et al., 1999). fMRI-onderzoek heeft verder laten zien dat er gedurende een 'working memory'-taak bij volwassenen met ADHD een verminderde neuronale activiteit is ten opzichte van normale controles in met name cerebellaire en occipitale hersengebieden (Valera et al., 2005).

In SPECT-onderzoek bij volwassenen met ADHD is de dopaminetransporter (DAT)-dichtheid in het striatum 70% hoger dan bij controles (Dougherty et al., 1999; Krause et al., 2000). Dit kan passen bij de hypothese dat er bij ADHD sprake is van een hypodopaminerge neurotransmissie. Deze dopaminetransporter-dichtheid blijkt door behandeling met methylfenidaat – medicatie voor ADHD – te worden gereduceerd (Castellanos & Tannock, 2002; Kelly et al., 2007).

In een meta-analyse van 55 fMRI-studies bij kinderen en volwassenen met ADHD versus controles werd hypoactivatie gevonden bij ADHD, met name in systemen betrokken bij het executieve functioneren (fronto-pariëtale netwerk) en de aandacht (ventrale aandachtsnetwerk). Hyperactivatie werd bij ADHD gevonden in de default-, ventrale aandachts- en

somatomotorische netwerken. Bij volwassenen was er ook hyperactivatie in de visuele netwerken (Cortese et al., 2012).

Een review van alle MRI-onderzoek bij kinderen en volwassenen met ADHD vergeleken met controles (Rubia et al., 2014), laat zien dat er bij ADHD diverse functionele en structurele neurale netwerkafwijkingen zijn, met name fronto-striataal, maar ook fronto-pariëto-temporaal, fronto-cerebellair en in de fronto-limbische netwerken. Longitudinaal onderzoek toont aan dat er een vertraagde rijping van de hersenen is bij ADHD, afwijkingen in de verbindingen tussen hersengedeelten (connectiviteit) en in de basale ganglia (Rubia et al., 2014). In de toekomst zullen deze bevindingen toegepast worden in de klinische praktijk ten behoeve van diagnostische en prognostische classificatie en/of ten behoeve van 'neurotherapie' om afwijkingen in breinfuncties aan te passen.

In een mega-analyse van neuro-imagingstudies naar het subcorticale en intracranieële hersenvolume bij 1713 deelnemers met ADHD en 1529 controles van 4 tot 63 jaar, bleek dat het volume van de accumbens, amygdala, caudatus, hippocampus, putamen en het intracranieële volume kleiner was bij ADHD dan bij controles. Behandeling met ADHD-medicatie of psychiatrische comorbiditeit bracht hierin geen verandering (Hoogman et al., 2017).

1.1.5.1 Nieuwe neuro-imagingtechnieken

Met structurele en functionele MRI-scans kan een potentieel diagnostische test voor ADHD worden ontwikkeld. Hierbij worden op basis van patroonherkenning patiënten met ADHD onderscheiden van controles of van patiënten met bijvoorbeeld autisme. Met berekening van het aantal voxels in de witte en grijze stof kon in meer dan 90% van de gevallen ADHD correct worden onderscheiden van controles op individueel niveau. Dergelijke uitkomsten zijn met deze methode ook gevonden bij schizofrenie, de ziekte van Alzheimer en bij depressie (Christakou et al., 2013; Klöppel et al., 2008; Koutsouleris et al., 2009; Mwangi et al., 2012). Onderzoek met Voxel Based Morphometry (VBM) van de grijze stof heeft laten zien dat jongens met ADHD een significant kleiner rechter posterior cerebellumvolume hebben dan controles en jongens met autismespectrumstoornis. Deze afwijking lijkt ADHD dus te kunnen differentiëren van beide andere groepen (Lim et al., 2014).

Als deze methode inderdaad betrouwbaar genoeg is om ingezet te worden als (differentiaal)diagnostische test, zal de eerstvolgende vraag zijn of een individuele diagnostische MRI-test toepasbaar zal zijn in de klinische praktijk in verband met de kosten.

Bij ADHD zijn diverse hersenafwijkingen gevonden ten opzichte van controles: zowel in het volume, de mate van activiteit tijdens bepaalde taken, de verbindingen, als in de rijping van de hersenen.

1.1.6 Biomarkers voor ADHD

In de literatuur zijn veel experimentele studies te vinden op zoek naar een biomarker voor ADHD, variërend van hersenscans, EEG's, neuropsychologische testen, de hoeveelheid ijzer in de hersenen, maar ook cortisolwaarden in het bloed, en de variabiliteit van de hartslag. De laatste twee passeren hier de revue.

1.1.6.1 Cortisol

Cortisol wordt bij stress geproduceerd in de bijnierschors en uitgescheiden in speeksel. Cortisolspiegels vertonen een circadiaan ritme. Kinderen met ADHD hebben een lager niveau van cortisol in de ochtend dan kinderen zonder ADHD. Dit kan passen bij een verstoring van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as), of bij een faseverschuiving (vertraging) van het circadiane ritme van cortisol. Stressvolle gebeurtenissen in de foetale of vroegkinderlijke periode bleken hier niet mee samen te hangen (Isaksson et al., 2012; 2013). Behandeling met methylfenidaat of atomoxetine gedurende zes maanden had geen duidelijke invloed op de cortisolspiegel (Wang et al., 2014). De relatie tussen cortisol en expressed emotion van de ouders werd vergeleken bij kinderen met ADHD en een oppositioneel opstandige gedragsstoornis en controles. De cortisolspiegel bleek verhoogd bij negatieve reacties van de ouders tijdens een emotie-provocerende taak bij de kinderen met ADHD (Christiansen et al., 2010). Blijkbaar is het functieprofiel van cortisol veranderd bij ADHD. Bij volwassenen met ADHD is nog minder onderzoek verricht; een studie kon geen verschil aantonen in de cortisolrespons op stress bij volwassenen met ADHD vergeleken met controles (Corominas-Roso et al., 2015), een andere wel: ADHD-patiënten hadden een sterkere fysiologische respons op stress dan controles, hoewel de baseline waarden van cortisol niet verschilden (Raz et al., 2015).

1.1.6.2 Hartslagvariabiliteit

De hartslagvariabiliteit bij niet-gemediceerde kinderen met ADHD is vergeleken met controles. De hartslag was hoger bij kinderen met ADHD dan bij controles, met name in de middag en nacht. Er lijkt sprake van een disbalans van het autonome zenuwstelsel gerelateerd aan het circadiane ritme. De verhoogde hartslag kon niet verklaard worden door activiteit of comorbiditeit (Imeraj et al., 2011). In ander onderzoek suggereerde de hartslagvariabiliteit bij kinderen met ADHD ten opzichte van controles een toename van de activiteit van het parasympatische zenuwstelsel (De Carvalho et al., 2014). De asymmetrie van de hartslag is ook veranderd bij kinderen met ADHD vergeleken met controles (Tonhajzerová et al., 2014). Verder onderzoek moet uitwijzen of deze veranderingen een negatieve impact hebben op de cardiale gezondheid in de volwassenheid, evenals de invloed van behandeling met stimulantia op deze parameters.

1.1.7 Neurofysiologie

Neurofysiologisch en Event-Related Potential-(ERP-)onderzoek wijst op afwijkingen bij kinderen met ADHD vergeleken met controles. ERP-studies laten vergeleken met controles een kleinere N2- en P3-amplitude zien bij zowel kinderen als volwassenen met ADHD. Deze verschillen kunnen passen bij de theorie dat het bij ADHD gaat om een inhibitietekort. Methylfenidaat normaliseert de pariëtale P3 tijdens bepaalde taken. Dat de aandacht een belangrijke factor is bij ADHD wordt hiermee niet verworpen; deze functie is namelijk ook noodzakelijk voor inhibitie (Bekker et al., 2004, 2005).

ERP-onderzoek richt zich in toenemende mate op bepaalde executieve functies en het verband met afwijkingen in de ERP-respons bij ADHD. Bij volwassenen met ADHD verloopt het ERP-proces van het leren, van de working memory, maar ook van de faciale versus