

## University of Groningen

### Stimulants and the developing brain

Schweren, Lizanne Johanna Stephanie

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Schweren, L. J. S. (2016). *Stimulants and the developing brain*. University of Groningen.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

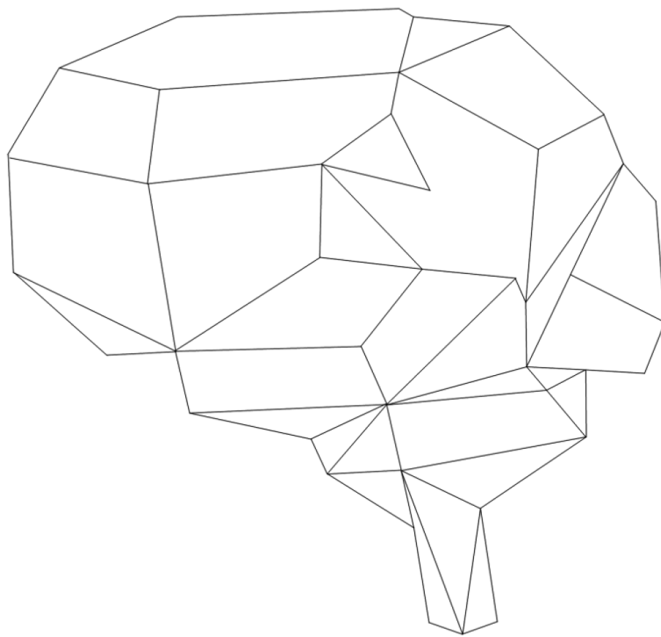
The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING





In het voorjaar van 2016 zendt KRO-NCRV de Monitor haar tweede uitzending uit in een programmareeks genaamd 'de ADHD epidemie'. Centraal staat de vraag of de toename in het gebruik van ADHD medicatie medisch gerechtvaardigd is. Na de eerste aankondiging van deze serie ontvangt de redactie naar eigen zeggen honderden berichten van bezorgde ouders, leraren en psychiaters. De onrust over ADHD medicatie wordt in de media aangewakkerd door suggestieve berichtgeving over de overeenkomsten met harddrugs als cocaïne en ecstasy. Terecht vraagt men zich af: willen we onze kinderen blootstellen aan een middel waarvan we het lange-termijn effect op de hersenontwikkeling niet kennen? In haar antwoord op Kamervragen naar aanleiding van *de ADHD epidemie* refereert de Minister van Gezondheid, Welzijn en Sport aan Nederlands onderzoek naar de lange-termijn effecten van ADHD medicatie op het zich ontwikkelende brein. In dit proefschrift presenteer ik de resultaten van dat onderzoek.

## **ADHD EN HET BREIN**

ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder) is een veelvoorkomende ontwikkelingsstoornis die wordt gekenmerkt door aandachtsproblemen en/of impulsiviteit en hyperactiviteit. Op neuropsychologische taken, met name taken die een beroep doen op zelfregulatie, planning, werkgeheugen en timing, scoren kinderen en volwassenen met ADHD vaak slechter dan hun leeftijdsgenoten zonder ADHD. Een deel van de patiënten met ADHD kampt daarnaast met comorbide problemen, zoals depressieve klachten, gedragsproblemen of moeilijkheden in sociale relaties. Hoewel ADHD veelal wordt gediagnosticeerd in de kindertijd, zetten de problemen zich vaak voort in de adolescentie en volwassenheid. De exacte oorzaak van ADHD is niet bekend. Waarschijnlijk leveren veel verschillende factoren, inclusief genetische en omgevingsfactoren, elk een kleine bijdrage aan het ontstaan en het beloop van de stoornis.

ADHD wordt in verband gebracht met veranderingen in het dopaminesysteem. De neurotransmitter dopamine fungeert als chemische boodschapper in de verbindingen tussen het striatum (een onder de hersenschors gelegen grijze stof kern) en de frontale hersengebieden. Deze frontostriatale verbindingen zijn belangrijk voor motorische aansturing, maar ook voor hogere cognitieve functies als zelfregulatie, planning, risico-taxatie en het nemen van beslissingen. Neuroimaging studies laten subtiele afwijkingen zien in frontostriatale gebieden en verbindingen van mensen met ADHD. Ook in andere hersensystemen (bv. het noradrenaline systeem) en andere hersengebieden (bv. parietaalschors, cerebellum) worden bij mensen met ADHD subtiele afwijkingen gevonden.

## BEHANDELING MET STIMULANTIA

Naast cognitieve therapie en/of oudertraining wordt ADHD vaak behandeld met medicatie. Stimulantia zoals methylfenidaat (beter bekend als Ritalin® of Concerta®) zorgen in de meerderheid van patiënten met ADHD voor een afname van symptomen en geven slechts in een kleine minderheid bijwerkingen. Behandeling met stimulantia begint vaak na de diagnose op jonge leeftijd, en wordt in sommige gevallen gecontinueerd tot in de adolescentie.

De acute effecten van stimulantia in het brein zijn vaak onderzocht. Binnen een uur na inname verhoogt een enkele dosis methylfenidaat dopaminerge neurotransmissie in het striatum. Functionele magnetic resonance imaging (fMRI) meet de indirecte gevolgen van deze chemische verandering op de hersenactiviteit. De resultaten van de meeste fMRI studies suggereren dat methylfenidaat de activatiepatronen in het brein van patiënten met ADHD normaliseert: kinderen, jongeren en volwassenen met ADHD laten tijdens het maken van bijvoorbeeld aandachts- of plannings-taken afwijkende activatiepatronen zien; na inname van een enkele dosis methylfenidaat zijn deze afwijkingen minder groot of zelfs verdwenen.

Over de lange-termijn gevolgen van stimulantia op het brein is veel minder bekend. Verschillende mogelijkheden zijn denkbaar. Herhaaldelijk 'gepast gedrag' (bv. opletten in de klas, of het maken van niet-impulsieve beslissingen) zou kunnen leiden tot een versterking van de onderliggende neurale netwerken. Mogelijk raakt gepast gedrag daardoor steeds meer ingesleten, en is medicatie op den duur zelfs niet meer nodig. Een andere mogelijkheid, echter, is dat het herhaaldelijk toedienen van dopaminerge medicatie een toxisch effect heeft op het brein. Dopaminerge zenuwcellen zouden blijvend beschadigd kunnen raken. Voor beide hypothesen ontbreekt op dit moment doorslaggevend bewijs.

## DIT PROEFSCHRIFT

Het eerste doel van dit promotieonderzoek was het beschrijven van lange-termijn effecten, of de afwezigheid daarvan, van ADHD medicatie op het brein van kinderen, jongeren en jongvolwassenen met ADHD. Het tweede doel was het vergaren van kennis over de mechanismen die ten grondslag liggen aan lange-termijn effecten van behandeling. In een grote groep kinderen, jongeren en jongvolwassenen met ADHD (*NeuroIMAGE*, zie **BLOK 1**) onderzochten we of en hoe verschillende parameters in het brein gerelateerd waren aan medicatiegebruik. We onderzochten ook of verschillen tussen patiënten en verschillen in blootstellingspatronen van invloed waren op lange-termijn effecten. Daarnaast onderzochten we recreatief gebruik van stimulantia in een groep jongeren zonder ADHD (*Youth At Risk*, zie **BLOK 2**). Eerst geef

ik een samenvatting per hoofdstuk. Daarna volgt een beknopte beantwoording van de twee bovengenoemde onderzoeksvragen, en een uiteenzetting van de beperkingen van observationeel en cross-sectioneel onderzoek zoals het huidige onderzoek. Tot slot bespreek ik de betekenis van de belangrijkste onderzoeksresultaten voor de klinische praktijk.

#### **BLOK 1. NeuroIMAGE**

De NeuroIMAGE studie vond tussen 2009 en 2012 plaats in drie Nederlandse centra (Nijmegen, Amsterdam en Groningen). Het doel van de studie was het lange-termijn beloop van ADHD te beschrijven bij de Nederlandse deelnemers van het International Multicenter ADHD Genetics project (IMAGE; 2003-2006). Meer dan 1000 kinderen, jongeren en jongvolwassenen uit bijna 500 families namen deel aan NeuroIMAGE (70.3% ADHD, 56% jongens, gemiddelde leeftijd = 17.0 jaar oud). Deelname omvatte onder meer diagnostische interviews met ouder en kind, gedragsvragenlijsten, neuropsychologische tests, structurele en functionele MRI, genotypering en het in kaart brengen van de complete medicatiegeschiedenis met behulp van apotheekgegevens. Op dit moment vindt in Nijmegen de derde follow-up meting plaats (NeuroIMAGE2). Voor meer informatie over de NeuroIMAGE studie, zie [www.neuroimage.nl](http://www.neuroimage.nl) en von Rhein et al., 2015. Hoofdstuk 3, 4, 5, 6, 7 en 9 zijn gebaseerd op het NeuroIMAGE cohort.

#### **SAMENVATTING PER HOOFDSTUK**

In **HOOFDSTUK 2** worden bevindingen beschreven uit eerder onderzoek naar korte- en lange-termijn effecten van ADHD medicatie op het brein. In de beschikbare literatuur wordt het beeld geschetst dat behandeling met stimulantia de ontwikkeling van het brein mogelijk normaliseert. Functionele neuroimaging studies demonstreren dat het toedienen van een enkele dosis methylfenidaat resulteert in acute normalisatie van afwijkende activatiepatronen in het brein. Over lange-termijn effecten van behandeling op het brein is minder bekend, hoewel aanwijzingen worden gevonden voor lange-termijn normalisatie van hersenstructuur: kinderen die niet zijn behandeld met stimulantia laten in verschillende hersengebieden afwijkingen zien, die niet of minder aanwezig zijn bij behandelde kinderen met ADHD.

## **BLOK 2. Youth At Risk**

De Youth At Risk (YAR) studie is een prospectief longitudinaal onderzoek onder jongeren met een verhoogd risico op problematisch middelengebruik. De studie startte in 2002 in San Diego, California. Bijna 300 gezonde jongens en meisjes in de leeftijd van twaalf tot veertien jaar, die nog niet of nauwelijks waren blootgesteld aan alcohol en drugs, werden geïncludeerd. Ongeveer de helft van deze kinderen was afkomstig uit een gezin waarin problematisch middelengebruik voorkwam, wat werd beschouwd als risicofactor. De eerste meting bestond uit interviews over het gebruik van alcohol en drugs, gedragsvragenlijsten, neuropsychologische tests en structurele en functionele MRI. De middelengebruik interviews worden elke zes maanden herhaald, en deelnemers worden tot op heden elk jaar uitgenodigd voor een volledige follow-up meting inclusief MRI sessie. Hoofdstuk 8 is gebaseerd op het YAR cohort.

In **HOOFDSTUK 3** onderzoeken we het lange-termijn effect van stimulantia op de dikte van de hersenschors. Eerder werd gevonden dat ADHD gepaard gaat met een algehele verdunning van de hersenschors, die mogelijk minder prominent is op latere leeftijd en/of na behandeling met stimulantia. In de NeuroIMAGE groep vinden we bij jongeren en jongvolwassenen met ADHD een dunnere mediaal-temporale schors in vergelijking met leeftijdsgenoten zonder ADHD. Deze verdunning is aanwezig op verschillende leeftijden en is niet gerelateerd aan behandeling met stimulantia. We vinden dus geen bewijs dat leeftijd en/of stimulantia een normaliserend effect hebben op de ontwikkeling van corticale dikte bij jongeren en jongvolwassenen met ADHD.

In **HOOFDSTUK 4** beschrijven we het verband tussen het gebruik van ADHD medicatie enerzijds en witte stof structurele connectiviteit (gemeten met diffusion tensor imaging, of DTI) anderzijds. Afwijkingen in structurele connectiviteit bij mensen met ADHD waren al eerder gevonden, maar het effect van medicatie op deze afwijkingen was onbekend. We onderzoeken structurele connectiviteit in vijf dopaminerge verbindingen tussen frontale, striatale en limbische hersengebieden. We vinden dat fractionele anisotropie in orbitofrontaal-striatale verbindingen lager is in patiënten met ADHD ten opzichte van gezonde controles, wat wijst op verminderde structurele connectiviteit. In dezelfde witte-stof banen is stimulantia gebruik geassocieerd met lagere diffusiviteit, wat kan wijzen op verbeterde structurele connectiviteit na behandeling met stimulantia.

In **HOOFDSTUK 5** onderzoeken we breinactivatie tijdens het uitvoeren van een beloningstaak. In een eerdere studie vertoonden NeuroIMAGE-deelnemers met ADHD

afwijkende activatie in het striatum. Echter, in een groep volwassenen met ADHD die tijdens hun jeugd waren behandeld met stimulantia werden eerder geen afwijkingen gevonden. In hoofdstuk 5 beschrijven we dat medicatiegeschiedenis inderdaad voorspellend is voor hersenactivatie tijdens het ontvangen van beloning, maar niet in het striatum. Deelnemers die veel medicatie hebben gekregen (vroeg startleeftijd, hoge dosis) vertonen meer activatie in de supplementary motor cortex en dorsal anterior cingulate cortex, vergeleken met deelnemers die minder intensief zijn behandeld (latere startleeftijd, lagere dosis). Mogelijk compenseert de inzet van deze 'hogere-orde' hersengebieden de afwijkende activatie in het striatum in de intensief-behandelde groep.

In **HOOFDSTUK 6** beschrijven we het lange-termijn effect van medicatie op het volume van het striatum, de frontaalschors en de hippocampus, en hoe deze wordt beïnvloed door leeftijd en/of genetische aanleg. Dierstudies suggereerden dat stimulantia op jongere leeftijd een groter effect zouden hebben op de structuur van het brein dan op latere leeftijd. In dit hoofdstuk beschrijven we dat *DRD4* genotype, leeftijd en medicatiegeschiedenis *samen* voorspellend zijn voor het volume van de frontaalschors en linker hippocampus. Het frontaalschorsvolume van jonge dragers van het *DRD4* 7R-allel met ADHD is vergelijkbaar met dat van gezonde controles, echter alleen bij een hoge dosis stimulantia; bij een lagere dosis is de frontaalschors kleiner. Bij oudere deelnemers met ADHD vinden we een kleinere frontaalschors, onafhankelijk van genotype of behandelgeschiedenis. Het volume van de hippocampus is niet afwijkend bij deelnemers met ADHD, echter in jonge dragers van het *DRD4* 7R-allel is het volume van de hippocampus wel groter bij meer medicatiegebruik. Deze resultaten wijzen erop dat jonge dragers van het *DRD4* 7R-allel mogelijk gevoeliger zijn voor structurele veranderingen in de cortex na behandeling met stimulantia.

**HOOFDSTUK 7** betreft een studie naar gecombineerde behandeling met stimulantia en atypische antipsychotica, een veelvoorkomende off-label behandeling van gedragsproblemen bij ADHD. Dierstudies hebben aangetoond dat antipsychotica het acute effect van stimulantia op dopamine neurotransmissie in het striatum kan opheffen. Wij vergelijken volumina van dopaminerge hersengebieden tussen drie groepen: patiënten die zijn behandeld met stimulantia en antipsychotica, patiënten die zijn behandeld met enkel stimulantia en gezonde controles. Vergeleken met gezonde controles hebben patiënten in de gecombineerde behandelgroep een lager totaal brein volume en lagere volumina van de frontaalschors, thalamus, en subthalamische kernen. Patiënten die uitsluitend zijn behandeld met stimulantia hebben deze afwijkingen niet. Afwijkingen in de antipsychotica groep waren mogelijk al aanwezig vóór de behandeling en kunnen hebben bijgedragen aan het inzetten van antipsychotica. Echter, de bevindingen kunnen er ook op wijzen dat de combinatie



van stimulantia en atypische antipsychotica resulteert in structurele veranderingen in het brein.

In **HOOFDSTUK 8** maken we een zijsprong en onderzoeken het effect van niet-medisch, recreatief stimulantia-gebruik (bv. amfetamine, cocaïne). Het patroon van recreatieve blootstelling verschilt sterk van het typische blootstellingspatroon bij de behandeling van ADHD. Wij bestuderen het effect van incidentele blootstelling aan hoog-gedoseerde stimulantia op de ontwikkeling van de hippocampus en het geheugen, in de prospectieve Youth At Risk groep. We vinden dat geheugenprestatie van jonge stimulantia-gebruikers een afwijkend verloop over tijd liet zien. Jongeren die geen middelen of enkel niet-stimulerende middelen gebruiken vertonen over de tijd een stabiele geheugenfunctie of lichte verbetering. Stimulantia-gebruikers daarentegen laten een negatieve trend zien. We vinden geen veranderingen in de structuur van de hippocampus bij de stimulantia-gebruikers vergeleken met beide andere groepen.

Tot slot onderzoeken we in **HOOFDSTUK 9** de lange-termijn effecten van stimulantia op gedragsmatige en klinische uitkomsten. Eerdere studies waren slechts beperkt in staat geweest effecten over meerdere jaren adequaat te onderzoeken en hadden aanwijzingen gevonden voor zowel klinische verbetering als verslechtering na langdurig medicatiegebruik. Hier vergelijken we de ontwikkeling van ADHD symptomen, sociaal-emotioneel functioneren en testprestatie op drie cognitieve domeinen (steeds gemeten zonder medicatie) tussen twee zorgvuldig gematchte groepen van behandelde en niet-behandelde patiënten met ADHD. Met uitzondering van emotionele problemen en pro-sociaal gedrag verbeteren alle uitkomstmaten over een periode van zes jaar. Echter, patiënten die tijdens deze periode wel en niet zijn behandeld met stimulantia verbeteren evenveel. We concluderen dat behandeling met stimulantia geen lange-termijn effect heeft op de ontwikkeling van ADHD symptomen, sociaal-emotioneel functioneren of cognitie.

## **VRAAG 1: WAT IS HET LANGE-TERMIJN EFFECT VAN ADHD MEDICATIE OP HET ZICH ONTWIKKELENDE BREIN?**

### *Neurotoxiciteit en schadelijke effecten*

De bevindingen in dit proefschrift wijzen niet op schadelijke effecten van stimulantia op de ontwikkeling van het brein. Medicatiegebruik leidt niet tot veranderingen in de dikte van de hersenschors, het volume van het striatum of activatiepatronen in het striatum tijdens beloning. We vinden ook geen aanwijzingen voor beschadiging van de frontostriatale witte stof connectiviteit na gebruik van ADHD medicatie. Bovendien vinden we dat kinderen met ADHD die medicatie

gebruiken dezelfde ontwikkeling laten zien in hun gedrag als kinderen met ADHD die geen medicatie gebruiken.

In één hoofdstuk vinden we een structurele verandering in het brein die mogelijk zou kunnen wijzen op een negatief gevolg van medicatiegebruik. In een specifieke subgroep, namelijk jong behandelde kinderen die drager zijn van het *DRD4* 7R-allel, staat meer blootstelling aan stimulantia in verband met een groter volume van de hippocampus. De hippocampus is belangrijk voor leren en geheugen. Echter, geheugenproblemen zoals die bijvoorbeeld worden gezien bij ernstig verslaafde stimulantia-gebruikers gaan gepaard met een kleiner, niet groter, volume van de hippocampus. Lange-termijn geheugenfunctie wordt in de NeuroIMAGE sample helaas niet gemeten. Onze bevinding dat incidentele recreatieve stimulantia-gebruikers een subtiele verslechtering van geheugenfunctie laten zien benadrukt het belang van vervolgonderzoek.

#### *Normalisatie en positieve effecten*

Resultaten van eerder MRI onderzoek suggereerden dat ADHD medicatie op lange termijn de structurele veranderingen in het brein van kinderen met ADHD (ten opzichte van leeftijdsgenoten zonder ADHD) kunnen verminderen of zelfs kunnen doen verdwijnen. In slechts één hoofdstuk onderschrijven onze bevindingen, ten dele, een dergelijk normaliserend effect van ADHD medicatie. We vinden dat de frontaalschors kleiner is bij kinderen, jongeren en jongvolwassenen met ADHD vergeleken met leeftijdsgenoten zonder ADHD. Bij jonge kinderen met het *DRD4* 7R-allel die stimulantia gebruiken is de frontaalschors niet afwijkend klein. Echter, veel vaker concluderen we dat de verwachte normalisatie na behandeling niet optreedt. We vinden vermindering van mediaal-temporale corticale dikte bij zowel behandelde als onbehandelde jongeren met ADHD. Activatie in het striatum, waarvan eerder was aangetoond dat deze afwijkend is bij onze ADHD groep, staat bovendien niet in verband met medicatiegeschiedenis. Tot slot vinden we dat op gedragsniveau verbeteringen tijdens de adolescentie evenzeer optreden bij kinderen die stimulantia gebruiken, als bij kinderen die dat niet doen.

Positieve effecten van stimulantia kunnen zich ook manifesteren in compensatoire processen, in plaats van in vermindering van initiële verschillen tussen mensen met en zonder ADHD. In twee hoofdstukken vinden we aanwijzingen voor lange-termijn compensatie in het brein na behandeling met stimulantia. Patiënten met een geschiedenis van vroeg begonnen en hoog-gedoseerde behandeling, maar niet patiënten met een geschiedenis van laat begonnen en laag-gedoseerde behandeling, vertonen tijdens beloning activatie in hersengebieden die belangrijk zijn voor cognitieve controle. Voor patiënten met ADHD, die vaak geneigd

zijn impulsief te reageren op beloning, is meer cognitieve controle waarschijnlijk positief. Ten tweede vinden we een verminderde structurele connectiviteit in orbitofrontale-striatale witte stof banen in patiënten met ADHD ten opzichte van controles. In diezelfde banen vinden we, met een andere indicator voor connectiviteit (diffusiviteit in plaats van fractionele anisotropie), een verbeterde connectiviteit na meer blootstelling aan stimulantia.

### *Conclusie*

Lange-termijn effecten van behandeling met stimulantia op het zich ontwikkelende brein met ADHD zijn subtiel. Veel vaker dan wél, vinden we géén verband tussen medicatie en breinstructuur. We vinden geen aanwijzingen voor schadelijke effecten, hoewel het verband tussen stimulantia-gebruik en hippocampusvolume verder onderzoek behoeft. Ook vinden we weinig bewijs dat langdurig medicatiegebruik de ontwikkeling van het brein normaliseert, met uitzondering van de frontaalschors waar stimulantia mogelijk een positief lange-termijn effect hebben bij jongere dragers van het *DRD4* 7R-allel. In twee gevallen vinden we mogelijke aanwijzingen voor compensatoire lange-termijn effecten, namelijk in de vorm van activatie van cognitieve controle gebieden tijdens beloning en verbeterde connectiviteit. We vinden geen lange-termijn positieve dan wel negatieve gevolgen van medicatiegebruik op de ontwikkeling van ADHD symptomen of sociaal-emotioneel of cognitief functioneren.

### **VRAAG 2: WELKE MECHANISMEN LIGGEN TEN GRONDSLAG AAN DE LANGE-TERMIJN EFFECTEN VAN ADHD MEDICATIE IN HET BREIN?**

Het tweede doel van dit onderzoek was het beschrijven van neurobiologische mechanismen die ten grondslag kunnen liggen aan lange-termijn medicatie-effecten. Onze resultaten suggereren dat lange-termijn effecten van ADHD-medicatie in het brein niet op dezelfde manier tot stand komen als acute medicatie effecten (nl. door blokkade van dopaminerge autoreceptoren in het striatum), maar door (een) ander(e) mechanisme(n). Immers, we vinden lange-termijn veranderingen in de frontaalschors, hippocampus en supplementary motor area, maar niet in het striatum. Bovendien vinden we dat het *DAT1* gen, dat zoals gebleken uit eerder onderzoek het acute effect van stimulantia modereert, niet van invloed is op lange-termijn effecten van ADHD-medicatie in het brein.

Hoe ziet dit alternatieve mechanisme eruit? Met name de genetische bevindingen (lange-termijn corticale veranderingen bij jonge dragers van het *DRD4* 7R-allel) zijn hier informatief. Neurale plasticiteit verwijst naar het optreden van

structurele veranderingen in het brein als gevolg van activatie. Het *DRD4* gen codeert postsynaptische dopamine receptoren, die van cruciaal belang zijn voor neurale plasticiteit. Mogelijk hebben postsynaptische neuronen in de cortex van jonge dragers van het *DRD4* 7R-allel specifieke kenmerken die neurale plasticiteit bevorderen, waardoor de kans groter is dat het effect van medicatie 'beklijft'. Eerder werd in een groep behandelde kinderen met ADHD gevonden dat het beloop van ADHD symptomen gunstiger was in dragers van het *DRD4* 7R-allel vergeleken met niet-dragers van het allel. Bovendien werd in de NeuroIMAGE groep gevonden dat de combinatie van *DRD4* genotype en een positieve sociale omgeving voorspellend is voor activiteit in de frontaalschors tijdens een respons inhibitie taak. Dit wijst mogelijk op een meer algemeen mechanisme waardoor dragers van het *DRD4* 7R-allel in gunstige omstandigheden (bv. door behandeling met ADHD medicatie en/of een positieve sociale omgeving) meer kans hebben op blijvende veranderingen in het brein. Onze bevindingen komen overeen met een dergelijk mechanisme; echter voor direct bewijs zijn PET/SPECT imaging of dierstudies noodzakelijk.

#### **METHODOLOGISCHE OVERWEGINGEN**

Elke studie naar lange-termijn effecten van medicatie is noodzakelijkerwijs observationeel; immers, het willekeurig en bovendien geblindeerd toewijzen van een behandeling (of juist géén behandeling) die meerdere jaren duurt stuit op zowel ethische als praktische bezwaren. Ook het huidige onderzoek is daarom observationeel. Een verband tussen blootstelling enerzijds en lange-termijn uitkomsten anderzijds dat wordt gevonden in observationeel onderzoek kan duiden op een werkelijk behandel-effect, maar kan ook het gevolg zijn van bias of verstoring van variabelen. Ondanks pogingen om zulke verstoring zoveel mogelijk te beperken, kunnen ze niet worden uitgesloten. Een observationeel design resulteert bovendien vaak in ongelijke behandelgroepen. In het huidige onderzoek is slechts een handjevol deelnemers met ADHD volledig vrij van medicatie, waardoor we deze groep minder goed hebben kunnen onderzoeken. Observationeel onderzoek biedt echter ook kansen. Juist in heterogene groepen zoals patiënten met ADHD zijn grootschalige observationele studies waardevol: ze schetsen een representatief beeld, en maken onderzoek mogelijk naar individuele verschillen tussen patiënten.

Naast observationeel zijn de neuroimaging studies in het NeuroIMAGE cohort (maar niet de studie in het Youth At Risk sample, of de studie naar het effect van ADHD medicatie op gedrag) ook cross-sectioneel. Cross-sectionele data zijn verre van ideaal voor onderzoek naar ontwikkelingsstoornissen en/of behandel-effecten. Voorzichtigheid is daarom geboden bij de interpretatie van bevindingen met betrekking tot leeftijd en medicatiegebruik. Het is van belang dat onze resultaten

worden gerepliceerd in longitudinale studies. Tegelijkertijd biedt het cross-sectionele design de mogelijkheid om ADHD te onderzoeken tijdens de adolescentie en jongvolwassenheid; een fase die vaak gekenmerkt wordt door grote klinische veranderingen. Zo kunnen ook medicatie effecten die pas na meerdere jaren optreden worden onderzocht. Vervolgonderzoek wat op dit moment plaatsvindt (NeuroIMAGE2, zie **BLOK 1**) biedt hiervoor verdere mogelijkheden.

## **DEZE BEVINDINGEN IN DE KLINISCHE PRAKTIJK**

Lange-termijn gevolgen van het gebruik van ADHD medicatie zijn in de eerste plaats relevant voor kinderen, jongeren en jongvolwassenen met ADHD, waaronder zij die vrijwillig hebben deelgenomen aan het NeuroIMAGE onderzoek. Patiënten, hun ouders en behandelaars hebben behoefte aan betrouwbare informatie die ze kan helpen in beslissingen rondom medicatiegebruik. Hoewel het huidige onderzoek in deze behoefte tracht te voorzien, wil ik benadrukken dat onze bevindingen lange-termijn *correlaten* van medicatiegebruik weergeven, die mogelijk maar niet noodzakelijkerwijs overeenkomen met lange-termijn *gevolgen* van medicatiegebruik. Bovendien werd enkel het brein onderzocht; lange-termijn gevolgen voor andere organen en lichaamsfuncties zijn buiten beschouwing gelaten.

Alles tezamen wijzen de resultaten van het huidige onderzoek niet op schadelijke lange-termijn effecten van het gebruik van ADHD medicatie. Anderzijds vinden we ondersteuning voor enkele positieve lange-termijn effecten. Op brein-niveau bestaan positieve effecten mogelijk uit 1) toegenomen activatie van cognitieve controle gebieden tijdens activatie van het beloningssysteem; 2) verbeterde orbitofrontale-striatale structurele connectiviteit; en 3) voor een subgroep van patiënten, normalisatie van frontaalschorsvolume. Echter, we rapporteren tevens een opvallende afwezigheid van lange-termijn effecten op gedragsniveau. Lange-termijn veranderingen in het brein lijken zich dus niet te vertalen naar beter functioneren. Het is voor klinici van belang met jongeren en hun ouders te bespreken dat ADHD medicatie waarschijnlijk de symptomen van ADHD zal verminderen, maar op lange-termijn niet zal leiden tot een betere uitkomst.

Clinici vragen zich mogelijk af welke patiënten het meeste baat hebben bij ADHD medicatie en bij welke patiënten het risico op schadelijke gevolgen het grootst is. In geen van de onze studies vinden we verschillen tussen jongens en meisjes. Jonge patiënten met het *DRD4* 7R-allel zijn mogelijk gevoeliger voor lange-termijn effecten van medicatie in het brein. Echter, zelfs binnen deze specifieke groep vinden we grote verschillen tussen patiënten. We concluderen daarom dat het voorspellen van lange-termijn effecten op basis van genetische aanleg en leeftijd op dit moment niet mogelijk is. Een tweede vraag uit de klinische praktijk betreft het optimaliseren van

behandeling. Moet behandeling op jonge leeftijd worden gestart en wat is de optimale dosis? Wanneer behandeling met ADHD medicatie in onze studies gepaard gaat met veranderingen in het brein, zijn deze veranderingen groter wanneer de behandelduur langer, de totale dosis hoger, en de startleeftijd jonger is. Echter we vonden niet dat één van deze kenmerken belangrijker is dan de andere kenmerken.

Tot slot wil ik twee bevindingen toelichten die mogelijk, na replicatie, van belang zijn voor de klinische praktijk. Ten eerste vinden we aanwijzingen dat het gebruik van stimulantia, bij bepaalde patiënten en/of bij een hoge dosis, gepaard kan gaan met veranderingen in de hippocampus en in het lange-termijn geheugen. Lange-termijn geheugenfunctie wordt in de klinische praktijk van ADHD vaak niet expliciet onderzocht. In afwachting van verder onderzoek raden we klinici aan bedacht te zijn op subtiele veranderingen in geheugenfunctie, met name bij patiënten die op jonge leeftijd zijn behandeld met een hoge dosis stimulantia. De tweede bevinding betreft het voorschrijven van antipsychotica. Antipsychotica zijn geïndiceerd als kortdurende behandeling van ernstige gedragsproblemen. In de huidige onderzoeksgroep wordt de voorgeschreven behandelduur van enkele weken *en mass* overschreden. Structurele veranderingen in het brein van patiënten die zijn behandeld met antipsychotica geven, in afwachting van verder onderzoek, aanleiding tot terughoudendheid in het voorschrijven van deze medicatie aan kinderen met ADHD.

