

# Het ADHD brein laat zich niet kennen

Door Sander Voormolen

Weg met de onzekerheid rond psychiatrische aandoeningen. Gebruik liever een test op biologische kenmerken, zoals hersenactiviteit of bloedwaarden. Dan moeten we toch objectief kunnen vaststellen of iemand aan ADHD of psychoses lijdt? Zo kan afgerekend worden met het probleem van de over- en onderdiagnose in de psychiatrie. Het zou zwart-op-wit kunnen laten zien of pillen, diëten of therapieën wel helpen.

Maar bestaat zo'n biologische test wel?

Het voelt vreemd koud aan op de hoofdhuid als neurowetenschapper Ali Mazaheri en zijn promovenda Rosanne van Diepen een geleidende gel in de elektroden spuiten. De 64 elektroden in de 'badmuts' van de proefpersoon moeten stuk voor stuk gevuld worden, een klusje dat al gauw twintig minuten in beslag neemt. De elektroden pikken de elektrische signalen van neuronen in de hersenschors op. Alleen doordat de computer de signalen van elkaar scheidt, is er betekenis in te ontwaren.

Een maand geleden publiceerde Mazaheri een geruchtmakend onderzoek waarin hij op basis van EEG kinderen met verschillende subtypen van ADHD kon identificeren (*Biological Psychiatry*, oktober). Daarmee komt eindelijk een objectieve test in zicht die ouders met knagende onzekerheid over of hun kind nou wel of geen ADHD heeft uit de brand zou helpen.

Mazaheri voerde het onderzoek uit in het Center for Mind and Brain van de University of California. Inmiddels is hij in het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam begonnen met vervollexperimenten.

„Het gaat om verschillen in de informatieverwerking in de hersenen”, legt hij uit. „Die vormen een objectief kenmerk voor psychiatrische ziekte. Het verschil is kwantitatief meetbaar, niet gebaseerd op iemands mening of interpretatie.”

Enkel het doormeten van de hersengolven van iemand levert nog geen bruikbare informatie op. Maar hoe die signalen veranderen tijdens ingenieus opgezette taakjes die de proefpersonen moeten uitvoeren, is wel kenmerkend. Mazaheri kan tijdens de testjes nauwkeurig meten wanneer een bepaald signaal de verschillende hersengebieden bereikt. Het vertelt hem in welke hersengebieden de informatie onderdrukt wordt (inhibitie) en hoe snel deze informatie bijvoorbeeld van de visuele cortex in de motorische cortex terecht komt, waar een beweging in reactie op een visuele prikkel wordt voorbereid.

„Voor mij zijn vooral de zogeheten alfagolven interessant”, zegt Mazaheri. „Het alfaritme heeft een frequentie van ongeveer 10 trillingen per seconde. Het is kenmerkend voor hersengebieden in waakza-

## Psychiatrie

Een kind met ADHD heeft vaak typische hersenactiviteit. Toch denken veel wetenschappers dat een hersentest niet kan bepalen of iemand die aandachtsstoornis heeft. Psychiatrische ziekten zijn ongreepbaar.

### OBJECTIEVE TESTEN IN DE PSYCHIATRIE

Meet het lichaam en bepaal of de geest iets mankeert

#### EEG

Met een elektro-encefalogram (EEG) worden hersengolven gemeten: de veranderingen in elektrische activiteit van de hersenen. De stroompjes zijn heel zwak; daarom worden alleen de pulsen van de hersenschors opgepikt. EEG geeft slechts bij benadering de plaats van de hersenactiviteit weer, maar de timing is tot op milliseconden te bepalen. Daardoor leent EEG zich bij uitstek voor studies naar de snelheid van informatieverwerking.

#### fMRI

In een fMRI-apparaat kan vrij nauwkeurig de plaats van verhoogde hersenactiviteit tijdens een taak worden bepaald. Actieve neuronen, op de plekken waar de informatie verwerkt wordt, gebruiken meer zuurstof en kunnen daardoor zichtbaar gemaakt worden op de scan. Maar het duurt secondes voordat het signaal opkomt, dus de timing van hersenactiviteit gaat in de ruis verloren.

#### DNA

Er zijn verschillende genen gevonden die de kans iets vergroten op aandoeningen als ADHD, autisme of schizofrenie. Variaties in de genen DRD4 en DAT1 lijken geassocieerd met ADHD, terwijl varianten van het gen NDST3 iets vaker voorkomen bij mensen die lijden aan schizofrenie en bipolaire stoornis. Maar als iemand zo'n genvariant heeft, wil dat niet zeggen dat hij de aandoening daadwerkelijk krijgt.

#### Bloed

Zelfs bloedcellen van ADHD-patiënten kunnen mogelijk voor de diagnostiek worden gebruikt. Door verschillen in het ionentransport van rode en witte bloedcellen te meten konden Amerikaanse onderzoekers driekwart van de ADHD-kinderen correct identificeren. De test zou ook werken voor het onderscheiden van mensen met een bipolaire stoornis.

me toestand. Hiermee kun je zien wanneer een hersengebied informatie krijgt en verwerkt. Dan verdwijnt prompt de alfagolf.”

Als ik de badmuts met elektroden op heb laat Mazaheri het zien: „Sluit je ogen, wacht even en doe ze open. Kijk: de EEG pikt meteen een duidelijke alfagolf op uit de visuele hersenschors. Het alfasignaal is klein, maar wel een goede maatstaf voor complexe verwerking van informatie.”

Onderzoekers onder leiding van Gary Hasey van de McMaster University in Canada publiceerden eerder over een soortgelijke EEG-test (*Clinical Neuropsychology*, 2010), maar dan om schizofreniepatiënten te onderscheiden van gezonde mensen. Met een nauwkeurigheid van 84 procent konden ze de ruim honderd deelnemers aan de metingen indelen in de juiste categorie. Anderen probeerden psychiatrische diagnoses te stellen op basis van DNA- of bloedtesten (zie kader).

Maar niet iedereen is enthousiast.

„Ik geloof niet direct in het biologisch testen op psychiatrische stoornissen”, zegt Sarah Durston. Ze is biologisch psycholoog aan het UMC Utrecht Hersencentrum. Zelf doet ze met behulp van weer een ander type hersenscans - MRI - onderzoek naar de biologische oorzaken van ADHD en autisme bij kinderen. Dat is zinvol om de mogelijke biologische oorzaken van de stoornis bloot te leggen, maar voor de diagnose is het niet geschikt. „Het probleem van dit soort testen is dat je eruit krijgt wat je erin stopt. Je gaat op zoek naar verschillen, maar *ergens* moet je dan een drempelwaarde leggen voor de categorie ziek en gezond. De test geeft dan in bijvoorbeeld 84 procent van de gevallen een correcte uitslag; maar dat betekent nog steeds veel valspositieven en valsnegatieven. Dat is niet de meest voor de hand liggende manier om een goede diagnose te stellen.”

Durston ziet in haar eigen onderzoek ook wel opvallende verschillen in de hersenen van kinderen met en zonder psychiatrische stoornis. „Maar alleen op groepsniveau”, zegt ze. „Tussen groepen kun je duidelijke verschillen zien, maar voor de individuele patiënt wordt dat heel lastig. Dat komt omdat de grafieken van beide groepen elkaar overlappen.”

#### Hersenen in actie

Andere mensen zijn ronduit negatief. Vergeet het maar dat biologische testen voor psychiatrische stoornissen werken, zegt de Californische psychiater Allen Frances, die voor een congres op bezoek was in Nederland. „De laatste honderdvijftig jaar hebben neurowetenschappers op allerlei manieren geprobeerd de hersenwerking op fysiologisch niveau te verklaren. En sinds een jaar of dertig kunnen we zelfs de hersenen in actie zien, en hebben we de verbanden tussen verschillende hersenonderdelen goed in beeld gekregen. Maar tot dusver is er geen enkele vertaling geweest van basaal neurologisch onderzoek naar de klinische psychiatrie. Er zijn vaak

zelfde onderzoek twee jaar later *gedebunked* wordt, haalt dat vaak niet meer het nieuws. Dat is eigenlijk heel kwalijk.”

Mazaheri is verbaasd over de reactie van Frances. „Hij is niet goed op de hoogte. Mijn eerdere onderzoeken zijn wel degelijk door anderen gerepliceerd. Ik zeg niet dat het perfecte markers zijn, maar er zijn vele studies - met name bij psychose en schizofrenie - die herhaaldelijk dezelfde EEG-patternen hebben gevonden.”

Maar volgens Frances zal het heel lastig blijven een betrouwbare biologische test te ontwerpen, omdat de onderlinge variatie tussen individuen met een gelijke psychiatrische diagnose minstens zo groot is als binnen elke willekeurige groep mensen. Daardoor ontbreekt in hun hersenactiviteit een universeel patroon dat een bepaalde psychiatrische stoornis onduidelijk kenmerkt. „Zulke tests zullen hooguit een paar procent van zo'n aandoening kunnen voorspellen, namelijk de zeldzame condities die voldoende afwijken van de normale variatie. Psychiatrische ziekten zijn niet homogeen: er zijn honderden verschillende routes die tot dezelfde stoornis leiden.”

#### Diagnostische criteria

Een biologische test gebruiken voor de diagnose, is geen goed idee, vindt Sarah Durston. „De diagnostische criteria die klinici

nu gebruiken voldoen”, zegt ze. „Ik vind het gevaarlijk de diagnose af te laten hangen van een hersenscan. De eerste vraag van de dokter moet altijd zijn: heeft een patiënt en zijn directe omgeving er echt last van? Het gaat om het oordeel van een clinicus die goed naar het kind kijkt, het liefst in overleg met een team waarin iedereen goed kijkt.”

Maar Mazaheri ziet zijn EEG-test ook niet als een op zichzelf staand diagnostisch instrument dat de gebruikelijke psychiatrische anamnese overbodig maakt. Daar wil hij juist verre van blijven. „Je kunt geen diagnose stellen alleen op basis van een EEG, dat zal waarschijnlijk nooit gebeuren. Zelfs bij zo'n duidelijke stoornis als epilepsie wordt EEG alleen als hulpmiddel gebruikt. Maar een EEG-test kan wel helpen een diagnose te bevestigen of te ontkrachten, bijvoorbeeld wanneer twee psychiaters het niet eens kunnen worden. Daar is behoefte aan want op dit moment is de overeenstemming tussen verschillende beoordelaars zeer beroerd in de psychiatrie.”

Aan scepsis en ongelooft is hij trouwens wel gewend, vertelt Mazaheri. In zijn ge-

Honderden verschillende routes leiden tot dezelfde stoornis

Allen Frances  
Psychiater

boortestad Toronto werkte hij als student neurowetenschappen in de groep van Terry Pictou, die een gehoorstest voor baby's ontwikkelde op basis van EEG-metingen. Mazaheri: „Aanvankelijk nam niemand hem serieus als hij vertelde dat hij werkte aan een test om doofheid bij pasgeborenen op te sporen: hoe zou je nou het gehoor kunnen testen bij kinderen die niet eens konden praten? Maar de waarheid is dat je wel degelijk kunt meten of geluidsignalen doordringen in de hersenen. Inmiddels wordt deze test algemeen gebruikt om heel jonge kinderen te testen die niet goed lijken te horen.”

Als bewijs voor de kracht van zijn methode ziet Mazaheri dat hij ook subtypes in ADHD kan onderscheiden: het 'onoplettende' type heeft een inadequate verwerking van het signaal in de visuele cortex, het 'gemengde' type heeft een inadequate motorische planning.

#### Maatschappij

Het zou „heel waardevol” zijn om een goede diagnostische test te hebben, gebaseerd op onafhankelijk meetbare biologische kenmerken, zegt Frances wel. „Maar het leidt de aandacht af van wat nu werkelijk moet gebeuren in de psychiatrie”, zegt hij. „Veel te veel kinderen krijgen nu onterecht de diagnose ADHD of autisme. De oorzaak achter de toename van ADHD en autisme bij kinderen moet niet gezocht worden in

de hersenen van die kinderen, maar in de organisatie van de maatschappij.”

Durston bevestigt dat er bij veel kinderen soms onterecht ADHD gediagnosticeerd wordt. Dat komt volgens haar ook door de manier waarop de zorg is ingedeeld. „Om hier extra financiële hulp te krijgen moet een kind een psychiatrische diagnose hebben. Dat geeft een perverse prikkel. Het kan ertoe leiden dat ouders gaan shoppen om toch maar een diagnose te krijgen voor hun kind. Maar dat er symptomen zijn is niet genoeg, de vraag moet zijn of er behandeling nodig is. Dat zou niet moeten hangen van het diagnosekaartje.”

Daarom zou het volgens Durston wenselijk zijn om classificatie in de psychiatrie veel meer op de onderliggende biologie te baseren. „Eigenlijk gaat het erom wat er in je hoofd gebeurt. Er zit bijvoorbeeld een behoorlijke overlap tussen ADHD en autistische stoornissen, en uit hersenonderzoek blijkt dat inderdaad deels dezelfde hersensystemen daarbij betrokken zijn.”

Een diagnosesysteem zonder 'hokjes' zou volgens Durston „veel zinniger” zijn. „Psychiaters zouden patiënten dan op geleidelijke schalen kunnen beoordelen in hun score in een aantal spectra zoals psychose, hyperactiviteit etcetera. Daarmee zouden ze psychopathologie kunnen vaststellen, zonder er meteen een etiket op te plakken. Maar zo ver zijn we nog lang niet.”

Mazaheri hoopt in de toekomst EEG-kenmerken te vinden om te kunnen bepalen of voorspellen of therapieën of medicatie effectief zijn of niet. Hij onderzoekt nu in Amsterdam of een training in executieve functies bij kinderen de prikkelverwerking in de hersenen verbetert. „Op dit moment is het nog te vroeg om te kunnen vertellen of het werkt. We hebben pas een paar kinderen uit de controlegroep gemeten, en nog niet de kinderen met ADHD.”

Een biologische test als middel om de werkzaamheid van therapie te toetsen, lijkt ook Durston potentieel waardevol. Vanuit haar eigen onderzoek denkt ze dat er drie afzonderlijke hersensystemen betrokken zijn bij ADHD. Ze zijn onafhankelijk van elkaar, en een stoornis in één ervan kan bij een kind tot ADHD-symptomen leiden. In twee van die systemen - de *dorsale frontostriatale banen* en de *orbitale frontostriatale banen* - speelt dopamine een belangrijke rol. In het derde systeem - de *frontocerebellaire banen* - minder.

Durston: „Een hypothese is dat het dopamine-stimulerende geneesmiddel Ritalin op de eerste twee een positieve uitwerking heeft, maar op die derde niet. We weten dat Ritalin ongeveer zestig procent van de kinderen met ADHD goed helpt, maar de rest minder.”

