

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

OP  
A  
B  
F  
D  
S  
D  
R  
S  
I  
D  
S  
I  
R  
Z  
I  
A  
C  
I  
C  
S  
R  
S  
D  
S  
D  
I  
K  
S



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Aandachtstekort stoornis met hyperactiviteit (Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)) en een leesstoornis (Reading Disorder (RD), ook wel dyslexie genoemd) zijn twee van de meest voorkomende psychiatrische ziektebeelden in de kinderleeftijd. Elk komt ongeveer in 5% van de populatie voor. ADHD wordt gekenmerkt door problemen in de aandacht, hyperactiviteit en impulsiviteit. Aandachtsproblemen uiten zich in onder andere moeite met concentreren, taken niet afmaken, vergeetachtig zijn, chaotisch gedrag. Moeite met stilzitten, (innerlijke) rusteloosheid, veel praten zijn uitingen van hyperactiviteit. Impulsiviteit openbaart zich door ongeduldigheid, anderen in de rede vallen, dingen eruit flappen. RD is een ernstige stoornis in het leren lezen die optreedt ondanks adequate leesinstructie en voldoende intelligentie.

### Incidentie

ADHD en RD komen veel vaker samen voor dan bij kans verwacht mag worden. De schattingen van het samen voorkomen, of te wel comorbiditeit, van ADHD en RD lopen uiteen, afhankelijk van hoe ADHD en RD precies gedefinieerd zijn. De comorbiditeit van RD bij kinderen met ADHD wordt geschat op 18% tot 45%. Andersom, wordt de comorbiditeit van ADHD bij kinderen met RD geschat op 18% tot 42%.

Erfelijke aanleg speelt bij zowel ADHD als RD een belangrijke rol. Bij beide stoornissen zijn er meerdere genen die een rol spelen bij het ontstaan van ADHD en RD. De comorbiditeit van ADHD en RD is waarschijnlijk eveneens te wijten aan gemeenschappelijke genetische factoren. Onderzoek naar de genetische factoren van ADHD en RD is echter gecompliceerd omdat ADHD en RD heterogeen van aard zijn. Dit wil zeggen dat er een grote variatie is op gedragsmatig niveau: kinderen met ADHD of RD kunnen zeer van elkaar verschillen in aantal en ernst van symptomen. Mogelijk spelen niet bij alle 'subtypes' van ADHD en RD dezelfde genetische factoren een rol. Om deze reden is er tot nu toe maar een klein aantal genen ontdekt dat waarschijnlijk het risico vergroot om ADHD of RD te krijgen.

Neurocognitieve functies kunnen mogelijk behulpzaam zijn bij het ontrafelen van de aard van de comorbiditeit tussen ADHD en RD omdat zij als zogenaamde endofenotypen kunnen worden beschouwd. Er wordt verondersteld dat endofenotypen een link vormen tussen risicogenen en de stoornis. Er wordt van uitgegaan dat endofenotypen sterker erfelijk bepaald zijn dan de waarneembare symptomen van een stoornis omdat endofenotypes onder directere controle staan van risico genen dan de symptomen van een stoornis. Wanneer neurocognitieve functies geschikte endofenotypen zijn moeten zij aan de volgende criteria voldoen: 1) de neurocognitieve functie is erfelijk, dezelfde genen beïnvloeden deels het endofenotype en het fenotype, 2) de neurocognitieve functie is geassocieerd met de stoornis (dus aanwezig bij mensen met de stoornis), 3) de neurocognitieve functie wordt

gezien in niet-aangedane eerstegraads familie leden omdat eerstegraadsfamilie leden waarschijnlijk ook enkele genen van de stoornis hebben. Ons onderzoek richt zich op het tweede criterium voor een geschikt endofenotype, namelijk of er een associatie is tussen een neurocognitieve functie en ADHD, RD en hun comorbiditeit. In dit proefschrift wordt de aard van de comorbiditeit tussen ADHD en RD onderzocht door de overlap en specificiteit van neurocognitieve functies tussen deze twee stoornissen na te gaan. Specifieke neurocognitieve functies kunnen helpen nagaan wat ADHD van RD onderscheidt en vice versa. Een overlap in neurocognitieve functies daarentegen kan wijzen op gemeenschappelijke etiologische factoren bij ADHD en RD.

### **Dubbele dissociatie**

Om de specificiteit en overlap tussen ADHD en RD systematischer te kunnen bestuderen, is bij de studies die in dit proefschrift beschreven zijn, een dubbel of enkel dissociatie design gehanteerd. Een dubbele dissociatie tussen twee stoornissen houdt in dat de twee stoornissen van elkaar worden onderscheiden door 2 verschillende domeinen, bijvoorbeeld twee neurocognitieve functies. Een dubbele dissociatie tussen ADHD en RD wordt ondersteund als ADHD en RD contrasterende profielen laten zien op twee verschillende neurocognitieve functies dus ADHD wordt gekenmerkt door functie A maar niet door functie B. Bij RD is dit net andersom. Een enkel dissociatie design houdt in dat er maar 1 (type) functie wordt gehanteerd.

Wanneer er een comorbide ADHD+RD groep wordt betrokken bij een studie met een (dubbel) dissociatie design, kan er een uitspraak worden gedaan over de mogelijke aard van de combinatie ADHD en RD. De comorbide groep zou gekarakteriseerd kunnen worden door een combinatie van de tekorten van de twee afzonderlijke groepen. Het zou ook kunnen dat de comorbide groep juist ernstigere of onderscheidende tekorten laat zien ten opzichte van de afzonderlijke ADHD en RD groepen. Om de overlap en de specificiteit van neurocognitieve functies tussen ADHD en RD systematisch na te gaan, zijn in de onderzoeken in dit proefschrift 4 groepen geïnccludeerd: een groep met kinderen die enkel ADHD hebben, een groep kinderen die enkel RD hebben, een groep kinderen die zowel ADHD als RD hebben en een groep kinderen die zich normaal ontwikkelen.

### **Karakteristieke neurocognitieve functies voor ADHD en RD**

Wanneer een dubbel dissociatie design wordt gehanteerd is het noodzakelijk om karakteristieke profielen in neurocognitief functioneren van de betreffende stoornissen te kennen. De belangrijkste functies waarvan wordt verondersteld dat zij in RD zijn aangedaan, zijn fonologische verwerking en 'rapid naming'. Fonologische verwerking betreft de verwerking van de klanken van gesproken taal, en hoe deze worden omgezet in geschreven taal. In ons onderzoek werden lexicale verwerking en rapid naming getest als karakteristieke

RD variabelen. Lexicale verwerking ligt dicht bij lezen dan fonologische verwerking omdat het daar gaat om de verwerking van geschreven woorden. De overlap in of specificiteit van lexicale verwerking bij ADHD en RD is nooit eerder gemeten. Dat is interessant om na te gaan omdat kinderen met ADHD zonder RD wel vaak subtiele leesproblemen hebben. In ons onderzoek moesten kinderen bij de lexicale verwerkingstaken bepalen of woorden die een voor een op een computerscherm verschenen, echt bestaande woorden waren of dat het nepwoorden waren, hetzij omdat zij verkeerd geschreven waren of omdat het non-woorden waren. Rapid naming refereert aan de vaardigheid om zo snel mogelijk alfanumerieke (cijfers en letters) en non-alfanumerieke stimuli (kleuren en objecten) achter elkaar te benoemen. In ons onderzoek moesten kinderen bij rapid naming zo snel mogelijk achter elkaar benoemen wat er op 4 kaarten stond. Op de eerste kaart stonden 50 letters, de tweede kaart 50 cijfers, de derde kaart 50 kleurvakjes, en op de vierde kaart 50 objecten.

De belangrijkste neurocognitieve functies waarvan wordt verondersteld wordt dat die juist bij ADHD zijn aangedaan, zijn executieve functies en intra-individuele variabiliteit (IIV) van reactietijden. Executieve functies zijn die functies die nodig zijn voor doelgericht gedrag, zoals planning, evaluatie van acties en gedrag (monitoring), het veranderen van gedrag (switching), het stoppen van gedrag (inhibitie) en het paraat houden van informatie (werkgeheugen). In dit proefschrift worden inhibitie en visuospatieel werkgeheugen gebruikt als typerende executieve functies voor ADHD. Bij de inhibitie-taak kregen kinderen de opdracht om de richting aan te geven van een vliegtuigje op een computerscherm. Wanneer er echter een kruis door het vliegtuigje verschijnt, mogen kinderen niet reageren (inhiberen van respons). Het inhiberen van hun respons is moeilijk omdat het kruis net verschijnt voordat kinderen willen drukken. Visuospatieel werkgeheugen werd gemeten aan de hand van een taak waarbij kinderen een sequentie van oplichtende blokjes op een computerscherm moesten natikken. Deze taak werd steeds moeilijker gemaakt door de sequentie van oplichtende blokjes steeds langer werd.

De functie IIV refereert aan het fenomeen dat opeenvolgende reactietijden sterk kunnen fluctueren, mogelijk ten gevolge van fluctuaties in de aandacht. Gedurende een taak kan iemand vergeleken bij zijn andere reactietijden op deze taak soms zeer traag of juist zeer snel reageren. Eerder onderzoek heeft laten zien dat kinderen met ADHD vergeleken met kinderen zonder ADHD, gedurende een taak soms relatief veel tragere reactietijden hebben. Ander onderzoek heeft uitgewezen dat alleen kinderen met comorbide ADHD+RD soms hele trage reactietijden hebben. Mogelijk is juist de combinatie van RD en ADHD geassocieerd met relatief zeer trage reactietijden. In hetzelfde onderzoek hadden juist kinderen met enkel ADHD soms relatief meer zeer snelle reactietijden, wat mogelijk samenhangt met hun impulsiviteit of moeite met inhibitie. In dit proefschrift worden de reactietijden van de eerste 3 minuten van de inhibitie taak en de lexicale taken bestudeerd op relatief zeer trage, zeer snelle en meer gemiddelde reactietijden.

Hoewel de hierboven genoemde neurocognitieve functies als specifiek worden beschouwd voor ADHD of RD, zijn er aanwijzingen voor overlap tussen ADHD en RD op bovengenoemde neurocognitieve functies, behalve bij fonologische verwerking. Eerdere onderzoeken die de aard van de comorbiditeit tussen ADHD en RD met neurocognitieve variabelen wilden nagaan, zochten vooral naar één enkele neurocognitieve variabele waarop ADHD van RD onderscheiden kon worden of vice versa, of juist naar een overlap tussen beide stoornissen op één enkele variabele. Er moet waarschijnlijk eerder gedacht worden aan een *multiple deficit model*. Dat wil zeggen dat er een overlap is van meerdere variabelen tussen ADHD en RD, en dat er meerdere variabelen zijn die ADHD en RD van elkaar onderscheiden.

### **Farmacologische behandeling**

Een overlap in neurocognitief functioneren bij ADHD en RD, wat mogelijk indicatief is voor een gemeenschappelijke etiologie, suggereert dat behandelingen die effectief zijn bij ADHD ook effectief kunnen zijn bij RD. In dit proefschrift hebben we daarom gekeken of een farmacologische behandeling met atomoxetine, dat werkzaam is bij kinderen met ADHD, ook effectief is bij kinderen met ADHD+RD en kinderen met alleen RD.

### **Verwachtingen van proefschrift**

Wij verwachtten dat ADHD en RD een overlap zouden vertonen op inhibitie, variabiliteit in reactietijden, accuratesse van lexicale verwerking en rapid naming. Kinderen met alleen ADHD zouden zich onderscheiden van de kinderen met RD en ADHD+RD door problemen in visuospatieel werkgeheugen. Atomoxetine zou inhibitie, werkgeheugen en lexicale verwerking verbeteren bij kinderen met ADHD, kinderen met RD en kinderen met ADHD+RD.

### **Bevindingen**

In dit proefschrift vonden wij overlap tussen ADHD en RD wat betreft prestaties in rapid naming en lexicale verwerking, variabelen die eerder vooral geassocieerd waren met RD. Wel moet gezegd worden dat wij enkel een overlap vonden op het aantal fouten van lexicale verwerking en niet op de snelheid van lexicale verwerking. Kinderen met RD waren trager dan kinderen zonder RD op lexicale verwerking, en deze kinderen reageerden ook trager op de inhibitie taak. Hoewel het geen doel was van dit proefschrift om na te gaan of er overlap was tussen ADHD en RD op snelheid van verwerken, wijzen onze bevindingen erop dat een tragere verwerkingssnelheid kenmerkend is voor RD.

Wat betreft de variabelen die in eerder onderzoek kenmerkend waren voor ADHD, vonden wij enige overlap in inhibitie tussen ADHD en RD. Inhibitie kwam echter onverwacht meer voor bij RD dan bij ADHD. Kinderen met alleen ADHD hadden problemen in visuospatieel werkgeheugen. Zowel kinderen met ADHD als kinderen met RD hadden meer variatie in hun reactie tijden en hadden meer extreem trage reactie tijden dan kinderen zonder ADHD en kinderen zonder RD.

Hoewel wij gezien de overlap tussen ADHD en RD op neurocognitieve functies hadden verwacht dat atomoxetine een positief effect zou hebben op inhibitie, visuospatieel werkgeheugen (WM) en lexicale verwerking bij zowel ADHD als RD, vonden wij dat atomoxetine alleen visuospatieel WM verbeterde bij de kinderen die zowel ADHD als RD hadden.

### **Conclusies**

Geconcludeerd kan worden dat ADHD en RD problemen delen in lexicale verwerking, rapid naming en variabiliteit in reactietijden. Kinderen met enkel ADHD hadden problemen met visuospatieel WM, terwijl RD was geassocieerd met een tragere verwerkingssnelheid. De gevonden overlap in neurocognitief functioneren tussen ADHD en RD wijst mogelijk op gemeenschappelijke etiologische factoren van ADHD en RD. De specifieke neurocognitieve problematiek in ADHD en RD suggereert afzonderlijke onderliggende etiologische mechanismen in ADHD en RD. De resultaten van de atomoxetine-studie laten zien dat het belangrijk is de groep kinderen met gecombineerde ADHD en RD te onderscheiden van de groepen kinderen met alleen ADHD of RD, omdat atomoxetine een positief effect laat zien in de comorbide groep op visuospatieel werkgeheugen, maar geen effect laat zien in de groepen kinderen met alleen ADHD of RD. ADHD en RD, twee stoornissen die zich klinisch heel anders manifesteren, zijn op neurocognitief niveau en wellicht ook op een meer etiologisch niveau, meer hetzelfde dan verschillend.