

VU Research Portal

Brain Structure and Function in ADHD:

van Ewijk, H.

2015

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van Ewijk, H. (2015). *Brain Structure and Function in ADHD: The Role of White Matter and Working Memory*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

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.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Hersenstructuur en -functioneren bij ADHD:

De rol van witte stof en werkgeheugen

ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is één van de meest voorkomende neuropsychiatrische stoornissen in de kindertijd. ADHD wordt gekenmerkt door symptomen van aandachtstekort en hyperactiviteit/impulsiviteit die niet passen bij de ontwikkelingsfase van het kind en een negatieve en beperkende invloed hebben op het dagelijks functioneren (op school, thuis en/of in sociale contacten). Door de twee symptoommassen van ADHD (inattentief en hyperactief/impulsief gedrag) kan er onderscheid gemaakt worden tussen drie subtypen van ADHD. De inattentieve en hyperactief-impulsieve subtypes beschrijven kinderen die voornamelijk symptomen op één van de twee symptoommassen laten zien, terwijl het gecombineerde subtype kinderen beschrijft die zowel symptomen van aandachtstekort als hyperactiviteit/impulsiviteit laten zien. ADHD komt naar schatting wereldwijd voor bij zo'n vijf tot zeven procent van alle kinderen, en hoewel symptomen soms verminderen gedurende de adolescentie, blijven deze in veel gevallen ook tijdens de volwassenheid in meerdere of mindere mate aanwezig.

Naast de kernsymptomen van de stoornis ervaren veel kinderen met ADHD ook comorbide problemen. Veel voorkomende comorbide stoornissen in de kindertijd zijn oppositional defiant disorder (ODD) of conduct disorder (CD), twee gedragsstoornissen met opstandig en grensoverschrijdend gedrag. Adolescenten met ADHD hebben een verhoogd risico op een rookverslaving en ander middelenmisbruik, en volwassenen met ADHD laten een hogere mate van antisociaal gedrag gezien en hebben meer problemen met justitie.

Hoewel het nog onduidelijk is wat de precieze oorzaak is van ADHD, is bekend dat het risico om de stoornis te ontwikkelen voor zo'n 75-80 procent genetisch bepaald is. Ondanks de hoge erfelijkheid is tot op heden slechts een klein deel van de risicogenen voor ADHD ontdekt. Het lijkt erop dat veel verschillende genen – en combinaties hiervan – een rol spelen, en het is goed mogelijk dat ADHD bij verschillende personen door verschillende (combinaties van) genen wordt veroorzaakt. Daarnaast spelen omgevingsinvloeden een rol

in het ontwikkelen van ADHD en is er vaak sprake van interacties tussen het genetisch risico en omgevingsinvloeden. Hierdoor is het moeilijk om een eenduidig beeld te krijgen van de genetische component van ADHD. Om deze reden wordt er gezocht naar endofenotypes, oftewel meetbare kenmerken die tussen de genetica en het gedrag in liggen, zoals neurobiologische of neurocognitieve afwijkingen. Deze kenmerken liggen dichterbij de genen dan de (meer heterogene) symptomen op gedragsniveau, waardoor ze mogelijk aanwijzingen kunnen geven over de betrokken genen. Een manier om endofenotypes te onderzoeken is door te kijken of bepaalde neurocognitieve of neurobiologische afwijkingen van ADHD ook aanwezig zijn bij niet-aangedane broers en zussen van kinderen met ADHD. Broers en zussen delen gemiddeld zo'n vijftig procent van hun genetisch materiaal, waardoor het aannemelijk is dat niet-aangedane broers en zussen ook één of meer ADHD risicogenen bezitten, maar onvoldoende om de (volledige) stoornis te ontwikkelen. Zij vertonen dan ook weinig tot geen symptomen op gedragsniveau. Als bij niet-aangedane broers en zussen ook een bepaalde afwijking gevonden wordt die geassocieerd is met ADHD (een endofenotype), is het dus aannemelijk dat deze afwijking samenhangt met een familiair risico voor ADHD. Dit houdt in dat bepaalde ADHD-risicogenen of andere factoren – die kinderen met ADHD delen met hun broers en zussen – een rol spelen in het ontwikkelen van deze afwijking. Endofenotypes kunnen op deze manier nuttig zijn om de zoektocht naar ADHD-risicogenen gericht en specifiek te maken. Daarnaast kan dan geconcludeerd worden dat dit endofenotype eerder een rol speelt in het veroorzaken van ADHD dan dat het een gevolg is van de aanwezigheid van de symptomen (aangezien niet-aangedane broers en zussen weinig tot geen symptomen hebben).

Er worden verschillende neurocognitieve en neurobiologische afwijkingen gezien bij ADHD, die mogelijk een rol spelen in de ontwikkeling van de symptomen. Zo is bekend dat de hersenen van kinderen en volwassenen met ADHD over het algemeen kleiner zijn dan die van mensen zonder de stoornis, en dat ADHD-patiënten vaak minder hersenactivatie laten zien tijdens verschillende neurocognitieve taken. Er is echter nog weinig bekend over de witte stof banen in de hersenen van kinderen met ADHD. Witte stof banen zijn bundels van axonen, die de verbinding vormen tussen verschillende hersengebieden. Op deze manier spelen deze banen een belangrijke rol in de informatieoverdracht in de hersenen, en kan een verstoring van deze banen leiden tot een breed scala aan neurocognitieve en gedragsproblemen. Het is dus mogelijk dat afwijkingen in de witte stof banen een rol spelen in de neurocognitieve problemen en/of gedragsproblemen van ADHD. De organisatie en (micro)structuur van witte

stof banen kunnen onderzocht worden met Diffusion Tensor Imaging (DTI), en een aantal eerste DTI-studies laat inderdaad afwijkingen in deze banen zien bij kinderen en volwassenen met ADHD. De DTI-literatuur met betrekking tot ADHD is echter nog schaars, en de kwaliteit van de studies is over het algemeen nog onvoldoende om sterke conclusies te kunnen trekken.

ADHD wordt vaak in verband gebracht met diverse neurocognitieve problemen. Zo hebben ADHD-patiënten vaak moeite met impulscontrole, het inschatten van tijd en het wachten op beloning. Daarnaast wordt vaak gedacht dat stoornissen in het werkgeheugen één van de belangrijkste neurocognitieve problemen bij ADHD zijn. Met name het spatiële werkgeheugen, ofwel het (kort) onthouden van de locatie van items in de ruimte, lijkt het sterkst aangedaan. Sommige onderzoekers suggereren dat werkgeheugenproblemen als endofenotype voor ADHD zouden kunnen gelden, maar dit is nog weinig gericht onderzocht. Ook is nog onbekend of spatiële werkgeheugenproblemen bij ADHD te verklaren zijn door afwijkende hersenactivatie, zoals gemeten door functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Dit proefschrift heeft als doel om meer inzicht te bieden in de neurocognitieve en neurobiologische factoren die samengaan met ADHD. In Deel I wordt specifiek ingegaan op de witte stof banen, zoals gemeten met DTI. Deel II richt zich op het spatiële werkgeheugen, één van de belangrijkste neurocognitieve stoornissen bij ADHD. In beide delen is eveneens een aantal belangrijke factoren onderzocht die een rol kunnen spelen in de complexiteit van de stoornis, zoals het familiair risico en de invloed van leeftijd, geslacht en comorbide problemen.

SAMENVATTING VAN DE KERNBEVINDINGEN

DEEL I - Witte stof banen bij ADHD

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de huidige literatuur over de microstructuur en organisatie van witte stof banen bij ADHD, zoals gemeten met DTI. Alle studies gepubliceerd voor juni 2011 werden onderworpen aan een systematisch reviewproces, en daarnaast is een meta-analyse uitgevoerd om de bevindingen van verschillende studies samen te vatten. Uit het literatuuronderzoek komt duidelijk bewijs naar voren voor een afwijkende microstructuur en organisatie van de witte stof banen bij ADHD. De meta-analyse gaf een aantal gebieden aan

waar dit bewijs het sterkst was, namelijk de rechter anterior corona radiata, rechter forceps minor, bilaterale capsula interna, en het linker cerebellum. Er bleken echter grote verschillen tussen de studies en de kwaliteit van de studies was regelmatig onvoldoende, waardoor er geen consistent en betrouwbaar beeld verkregen kon worden over witte stof afwijkingen bij ADHD. Daarnaast is het moeilijk om afwijkende DTI-maten te interpreteren op neurobiologisch niveau, oftewel iets te kunnen zeggen over wat er precies mis is met de witte stof banen. DTI-waarden zoals fractional anisotropy (FA) en mean diffusivity (MD) zijn gevoelig voor veel verschillende neurobiologische aspecten tegelijk (zoals myelinisatie, de dichtheid van axonen en de organisatie van de banen), waardoor op basis van deze maten niet gezegd kan worden welk specifiek aspect er afwijkend is. Ondanks deze beperkingen lijkt DTI een waardevolle en veelbelovende techniek in neurobiologisch onderzoek bij ADHD. Toekomstig onderzoek, waarbij de tekortkomingen uit de huidige literatuur opgelost worden, zou een consistentere beeld kunnen geven over witte stof problemen bij ADHD en zou meer informatie kunnen verstrekken over mogelijke genetische invloeden, associaties met neurocognitieve functies, en de interpretatie van afwijkende DTI maten op neurobiologisch niveau.

In **hoofdstuk 3** is de structuur en organisatie van de witte stof banen bij ADHD onderzocht in het NeuroIMAGE cohort, bestaande uit een grote groep kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met ADHD, hun niet-aangedane broers en zussen en een controlegroep zonder ontwikkelingsstoornissen (allen 8-30 jaar). Uit de analyses kwam naar voren dat ADHD-patiënten lagere FA- en MD-waarden hadden vergeleken met de controlegroep. Daarnaast bleek binnen de ADHD groep een hoger aantal symptomen samen te hangen met hogere FA en lagere MD. Dit gold zowel voor symptomen van aandachtstekort als hyperactiviteit/impulsiviteit. Het is interessant dat ADHD als stoornis geassocieerd was met lagere FA, terwijl een hoger aantal symptomen binnen de ADHD groep juist samenhang met hogere FA. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat FA verschillende dingen meet. Het kan bijvoorbeeld zijn dat de lagere FA die we bij ADHD vinden duidt op een mindere mate van myelinisatie van de witte stof banen, terwijl de hogere FA die met het aantal symptomen geassocieerd is het gevolg is van een verminderd aantal aftakkingen van de banen. Dit is een kwestie van speculeren, aangezien op basis van alleen FA of MD waarden niet met zekerheid gezegd kan worden welk aspect van de witte stof banen er precies afwijkend is. Er was geen interactie met leeftijd, geslacht of IQ, wat aangeeft dat de witte stof afwijkingen bij ADHD op alle leeftijden aanwezig zijn, zowel in jongens als in meisjes, en op alle cognitieve niveaus. Daarnaast waren de resultaten robuust voor eventueel verstorende

effecten van comorbide stoornissen, medicatiegeschiedenis en sociaaleconomische status. De niet-aangedane broers en zussen hadden verlaagde FA vergeleken met controles, maar vergelijkbare MD waarden. Samengenomen duidt dit op twee verschillende mechanismen van witte stof afwijkingen bij ADHD. Ten eerste lijkt verlaagde FA bij ADHD samen te hangen met een familiale kwetsbaarheid voor de aandoening, waardoor niet alleen kinderen met ADHD, maar ook hun broers en zussen zonder symptomen afwijkingen in hun witte stof vertonen. Dit zou bijvoorbeeld kunnen betekenen dat ADHD-risicogenen de ontwikkeling van witte stof banen verstoren, waardoor de hersenen van kinderen uit ADHD-gezinnen kwetsbaarder zijn en deze kinderen meer risico hebben om de stoornis te ontwikkelen. Een tweede mechanisme lijkt te zorgen voor de associatie tussen ADHD-symptomen en witte stof afwijkingen (gekaracteriseerd door verhoogde FA en verlaagde MD) in kinderen met ADHD. Dit zou er bijvoorbeeld op kunnen duiden dat omgevingsfactoren (zoals pre- en perinatale problematiek), of de symptomen zelf, ook invloed hebben op de structuur en organisatie van de witte stof banen bij kinderen met ADHD.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de invloed van comorbide problemen op witte stof afwijkingen bij ADHD. We vergeleken ADHD patiënten met en zonder comorbide ODD/CD. De comorbide groep (ADHD+ODD/CD) had lagere FA waarden dan de ADHD groep zonder ODD/CD in witte stof banen in frontotemporale en subcorticale hersengebieden, waaronder de corticospinal tract, uncinate fasciculus, inferior fronto-occipital fasciculus, corpus callosum (genu/splenium), en subcorticale structuren in en om de basale ganglia (thalamus, putamen, pallidum en capsula interna). Deze witte stof banen spelen een belangrijke rol bij neurocognitieve en gedragsproblemen die bij ODD/CD passen, zoals problemen met motivatie, het verwerken van beloningen en taalfuncties. Het is dus mogelijk dat een verstoorde ontwikkeling van witte stof banen bij kinderen met ODD/CD bijdragen aan het tot uiting komen van opstandig en grensoverschrijdend gedrag. Ook lieten de resultaten zien dat de lagere FA met name aanwezig was bij kinderen die niet alleen ODD/CD hadden, maar die daarbij ook een verhoogde mate van antisociaal gedrag lieten zien. Kinderen met alleen ODD/CD, of kinderen met alleen antisociaal gedrag (en geen ODD/CD) hadden geen verlaagde FA waarden.

In **hoofdstuk 5** werd ingegaan op de effecten van roken op de witte stof. ADHD is geassocieerd met een verhoogd risico op een rookverslaving, en DTI studies laten zien dat roken en nicotine geassocieerd zijn met afwijkingen in de structuur en organisatie van witte stof banen bij

volwassenen. In dit hoofdstuk onderzochten we de effecten van dagelijks roken op de witte stof banen in adolescenten, en keken we of deze effecten verschillend waren in de hersenen van adolescenten met en zonder ADHD, aangezien de witte stof van ADHD patiënten bij voorbaat al kwetsbaarder lijkt te zijn (zie Hoofdstuk 2-3). Resultaten lieten zien dat dagelijks roken, vergeleken met minder frequent roken en niet-roken, geassocieerd was met hogere FA en lagere MD waarden, met name in het corpus callosum en witte stof banen in en om de basale ganglia, in beide hersenhelften. Deelnemers met ADHD hadden lagere FA vergeleken met controles, consistent met de bevindingen uit hoofdstuk 3. Hoewel de effecten van roken en ADHD deels in dezelfde gebieden gevonden werden, waren de bevindingen in tegenovergestelde richtingen (hogere FA voor roken en lagere FA voor ADHD). Dit suggereert dat ADHD en roken onafhankelijke effecten hebben op de witte stof structuur via verschillende neurobiologische mechanismen. Het lijkt er dus op dat ADHD patiënten die ook nog eens dagelijks roken meer afwijkingen in hun witte stof hebben dan ADHD patiënten die niet roken. Het is belangrijk om te vermelden dat er geen uitspraken gedaan kunnen worden over de causaliteit van deze bevindingen. Eén mogelijke verklaring is dat roken een direct effect heeft op de witte stof structuur, dus dat roken afwijkingen veroorzaakt in de witte stof. Een andere verklaring is dat de afwijkende witte stof die wij bij rokers vonden vanaf de geboorte al aanwezig was, en een teken is van een verslavingsgevoelige persoonlijkheid, waardoor deze kinderen op den duur zijn gaan roken. Beide verklaringen zijn even waarschijnlijk, en het zou ook kunnen gaan om een combinatie van beiden. Met longitudinale studies kan dit verder uitgezocht worden.

DEEL II - Visuospatieel werkgeheugen bij ADHD

Hoofdstuk 6 beschreef de prestatie op een visuospatieel werkgeheugen (VSWM) taak bij ADHD-patiënten, hun niet-aangedane broers en zussen en gezonde controles. Bij deze taak werden kinderen gevraagd de positie en volgorde van een aantal cirkels op het scherm te onthouden. Er was een makkelijke conditie (3 opeenvolgende cirkels onthouden) en een moeilijke conditie (6 cirkels). De prestatie op de taak werd vergeleken tussen de drie groepen, en daarnaast werd het ontwikkelingstraject van VSWM bekeken. De ADHD patiënten presteerden slechter dan de controles, op zowel de makkelijke als de moeilijke conditie van de VSWM-taak. De werkgeheugenproblemen bij de ADHD patiënten werden niet erger wanneer de taak moeilijker werd, wat aantoont dat het werkgeheugenprobleem niet veroorzaakt lijkt te worden door een beperkte opslagcapaciteit. De resultaten duiden

er eerder op dat ADHD patiënten een algemeen probleem hebben met het verwerken van informatie in hun werkgeheugen, of problemen hebben om hun aandacht op de juiste manier te gebruiken om de taak goed te voltooien. De niet-aangedane broers en zussen presteerden beter dan de ADHD patiënten en vergelijkbaar met controles. Dit geeft aan dat de werkgeheugenproblemen bij ADHD vooral samenhangen met de aanwezigheid van de symptomen, en niet zozeer met een familiair risico om ADHD te ontwikkelen. Het lijkt er dus niet op dat VSWM een bruikbaar endofenotype voor ADHD is. Over alle groepen heen bleek het ontwikkelingstraject van VSWM een omgekeerd kwadratisch effect te volgen, wat betekent dat de VSWM-vaardigheden zich snel ontwikkelden gedurende de kindertijd, maar dat deze vooruitgang steeds minder werd naarmate kinderen ouder werden. Rond de late adolescentie had het VSWM van de meeste kinderen een vergelijkbaar niveau bereikt als dat van (jong)volwassenen. Dit ontwikkelingstraject was parallel voor alle groepen, wat aangeeft dat de werkgeheugenproblemen bij ADHD, en ook het intacte werkgeheugen in niet-aangedane broers en zussen, stabiel zijn en hetzelfde blijven tot in de (jong-)volwassenheid.

In **hoofdstuk 7** is met fMRI naar de hersenactivatie gekeken terwijl kinderen de werkgeheugentaak uit hoofdstuk 6 uitvoerden. We vergeleken ADHD patiënten en controles en onderzochten de effecten van leeftijd en geslacht. We vonden dat het verschil in hersenactivatie tussen de makkelijke en moeilijke conditie groter was bij ADHD patiënten vergeleken met controles in de pars opercularis en triangularis van de linker inferior frontal gyrus (IFG), en de frontal pole. Vervolganalyses lieten zien dat dit verschil in de IFG pars opercularis werd veroorzaakt door hogere activatie voor de ADHD groep op de moeilijke conditie, en vergelijkbare activatie tussen de groepen op de makkelijke conditie. In de IFG pars triangularis was dit omgekeerd, en liet de ADHD groep lagere activatie zien tijdens de makkelijke conditie en vergelijkbare activatie met de controles tijdens de moeilijke conditie. Hoewel ADHD patiënten hun frontale hersengebieden meer activeerden dan controles tijdens de moeilijke conditie, bleef hun prestatie op de taak alsnog achter. Samengenomen duiden deze resultaten erop dat ADHD patiënten moeite hebben met het efficiënt reguleren van hun hersenactivatie in frontale gebieden. Dit was gelijk voor jongens en meisjes, en over alle leeftijden die we onderzochten.

TOEKOMSTIG ONDERZOEK

Hoewel het huidige proefschrift nieuwe inzichten heeft toegevoegd aan de literatuur over ADHD, blijven er nog veel vragen onbeantwoord en zijn er ook nieuwe vragen bovengekomen. Hieronder worden enkele aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek op dit gebied.

Ten eerste is het aan te bevelen om onderzoek naar ADHD altijd te beschouwen in het kader van de heterogeniteit van de stoornis, met name wanneer er uitspraken gedaan worden over de causaliteit van bepaalde afwijkingen. ADHD is een heterogene stoornis, wat inhoudt dat het niet één stoornis is met één oorzaak en één uitingsvorm, maar er zijn verschillende oorzaken, symptomen en neurobiologische en neurocognitieve kenmerken. In het huidige proefschrift is hier rekening mee gehouden door effecten van leeftijd, geslacht, comorbiditeiten en familiair risico te onderzoeken. In toekomstig onderzoek zouden meer factoren onderzocht kunnen worden zoals het effect van medicatie, verschillen tussen de twee symptoommassen van ADHD, het verschil tussen kinderen die wel of niet over hun symptomen heen groeien, of het effect van bekende ADHD-risicogenen op de (ontwikkeling van) witte stof banen in de hersenen.

Ten tweede zou het waardevol zijn als witte stof afwijkingen bij ADHD gekoppeld worden aan functionele implicaties, zoals neurocognitief functioneren en gedragsmaten. Een aantal studies hebben een begin gemaakt met het koppelen van de structuur en organisatie van witte stof banen aan neurocognitieve functies in gezonde controles. Voor het grootste deel is echter nog onbekend welke witte stof banen een rol spelen bij welke functies. In psychiatrisch onderzoek is het belangrijk om te onderzoeken of afwijkingen in witte stof banen ook daadwerkelijk samenhangen met neurocognitieve afwijkingen of symptomen van de stoornis op gedragsniveau. In dat geval zouden witte stof afwijkingen ten grondslag kunnen liggen aan neurocognitieve of gedragsproblemen. Indien er geen samenhang gevonden wordt, zijn witte stof problemen waarschijnlijk slechts een bijproduct van de stoornis. Het onderzoek in hoofdstuk 3 en 4, alsmede andere studies, laten een eerste bewijs zien voor associaties tussen witte stof afwijkingen en bijvoorbeeld symptomen van ADHD en antisociaal gedrag, waardoor het aannemelijk lijkt dat deze afwijkingen een rol spelen in de neurocognitieve en gedragsproblemen van ADHD en ODD/CD.

Een derde suggestie voor toekomstig onderzoek is om ADHD niet alleen als een dichotome categorie te zien (oftewel het onderscheid te maken tussen mensen *met* en *zonder* ADHD), maar meer aandacht te vestigen op de dimensionele visie. ADHD wordt steeds meer gezien

als een dimensioneel construct, waarbij symptomen op een continuüm liggen van normaal tot afwijkend gedrag, met ADHD als klinische stoornis aan het eind van het spectrum. Deze visie wordt ook steeds meer ondersteund vanuit wetenschappelijke data. Vanuit dit oogpunt wordt verwacht dat neurocognitieve en neurobiologische afwijkingen die samengaan met ADHD ook kwantitatief van aard zijn en dimensioneel samenhangen met het aantal ADHD symptomen. Dimensionele analyses zouden hierdoor waardevoller en sensitiever kunnen zijn dan categorische analyses. Dit werd bevestigd in Hoofdstuk 3, waar we een sterker en uitgebreider verband vonden in onze dimensionele analyse vergeleken met de categorische analyse. Echter, de dimensionele analyse werd alleen uitgevoerd binnen de ADHD-groep, en heeft dus alleen dit uiteinde van het continuüm getest. In de toekomst zou het waardevol zijn om een onderzoek te doen vanuit de gehele populatie, waarbij het volledige spectrum wordt meegenomen van gezonde controles tot ADHD, inclusief de kinderen en adolescenten met subklinische niveaus van ADHD-symptomen. Op deze manier krijgen we zicht op het hele continuüm en zullen de bevindingen beter generaliseerbaar zijn naar de volledige populatie.

KORT SAMENGEVAT

De volgende kernpunten kunnen uit dit proefschrift gehaald worden:

- DTI is, ondanks de huidige beperkingen, een waardevolle en veelbelovende techniek in ADHD-onderzoek die meer inzicht kan verschaffen in de structuur en organisatie van witte stof banen bij ADHD.
- Witte stof banen in de hersenen van kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met ADHD zijn anders gestructureerd dan die in de hersenen van normaal ontwikkelende personen.
- Twee verschillende mechanismen lijken ten grondslag te liggen aan de witte stof afwijkingen bij ADHD. Aan de ene kant hangt het familiair risico op ADHD samen met lagere FA in verschillende witte stof banen in ADHD patiënten alsmede hun niet-aangedane broers en zussen. Aan de andere kant zijn er wijdverspreide witte stof afwijkingen (verhoogde FA en verlaagde MD) die vooral samen lijken te hangen met de aanwezigheid van de symptomen, en dus alleen aanwezig zijn bij personen met de volledige diagnose.

- Een specifiek soort witte stof afwijking (gekaracteriseerd door lagere FA) zou een bruikbaar endofenotype kunnen zijn voor ADHD.
- Comorbide ODD/CD is geassocieerd met extra of andere witte stof afwijkingen, vergeleken met personen die alleen ADHD hebben. Dit betekent dat ADHD+ODD/CD een specifiek subtype van ADHD zou kunnen zijn, met een (deels) ander neurobiologisch profiel.
- Roken en ADHD hebben verschillende, onafhankelijke effecten op de witte stof banen. Bij personen met ADHD die regelmatig roken lijkt een additief effect van ADHD en roken te ontstaan.
- VSWM is aangedaan in ADHD patiënten, wat lijkt te komen door een algemeen verwerkingsprobleem, en niet door een beperkte opslagcapaciteit van het werkgeheugen.
- VSWM lijkt niet aangedaan in broers en zussen van patiënten met ADHD die zelf geen ADHD hebben, wat de bruikbaarheid van VSWM als endofenotype voor de stoornis in twijfel trekt.
- De hersenactiviteit die samenhangt met VSWM is afwijkend bij ADHD in linker inferior frontale hersengebieden, wat duidt op een inefficiënt gebruik van deze gebieden wanneer de taak meer complex wordt.
- Een dimensionele werkwijze lijkt een sterkere methode bij neurobiologisch onderzoek bij ADHD dan een categorische werkwijze. Een combinatie van beiden is het meest waardevol.
- Werkgeheugenproblemen en witte stof afwijkingen zijn aanwezig in zowel jongens als meisjes met ADHD en in alle onderzochte leeftijdsgroepen, wat aangeeft dat de afwijkingen niet erger worden, maar ook niet minder worden naarmate kinderen met ADHD ouder worden.