Cerveau,attention et TDAH

Quelques concepts et données de la littérature scientifique récente

Michel Habib
Résodys et CERTA, Marseille

ADHD
Historical Timeline

Minimal Brain Damage

Hyperkinetic Reaction of Childhood (DSM-II)

Efficacy of Amphetamine

MPH

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (DSM-III-R)

1930 1937 1950 1968 1980 1987 1994

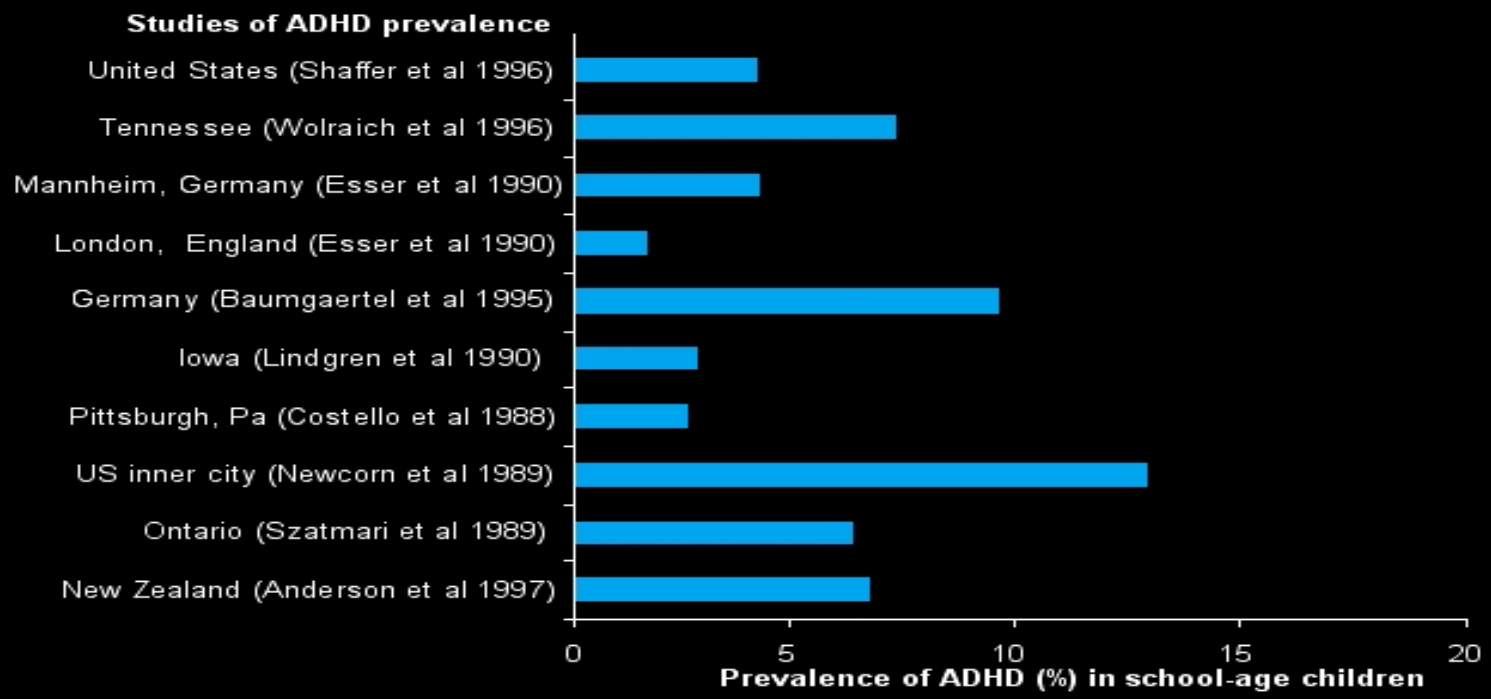
Minimal Brain Dysfunction

Hyperactive Child Syndrome

Attention Deficit Disorder + or - Hyperactivity (DSM-III)

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (DSM-IV)

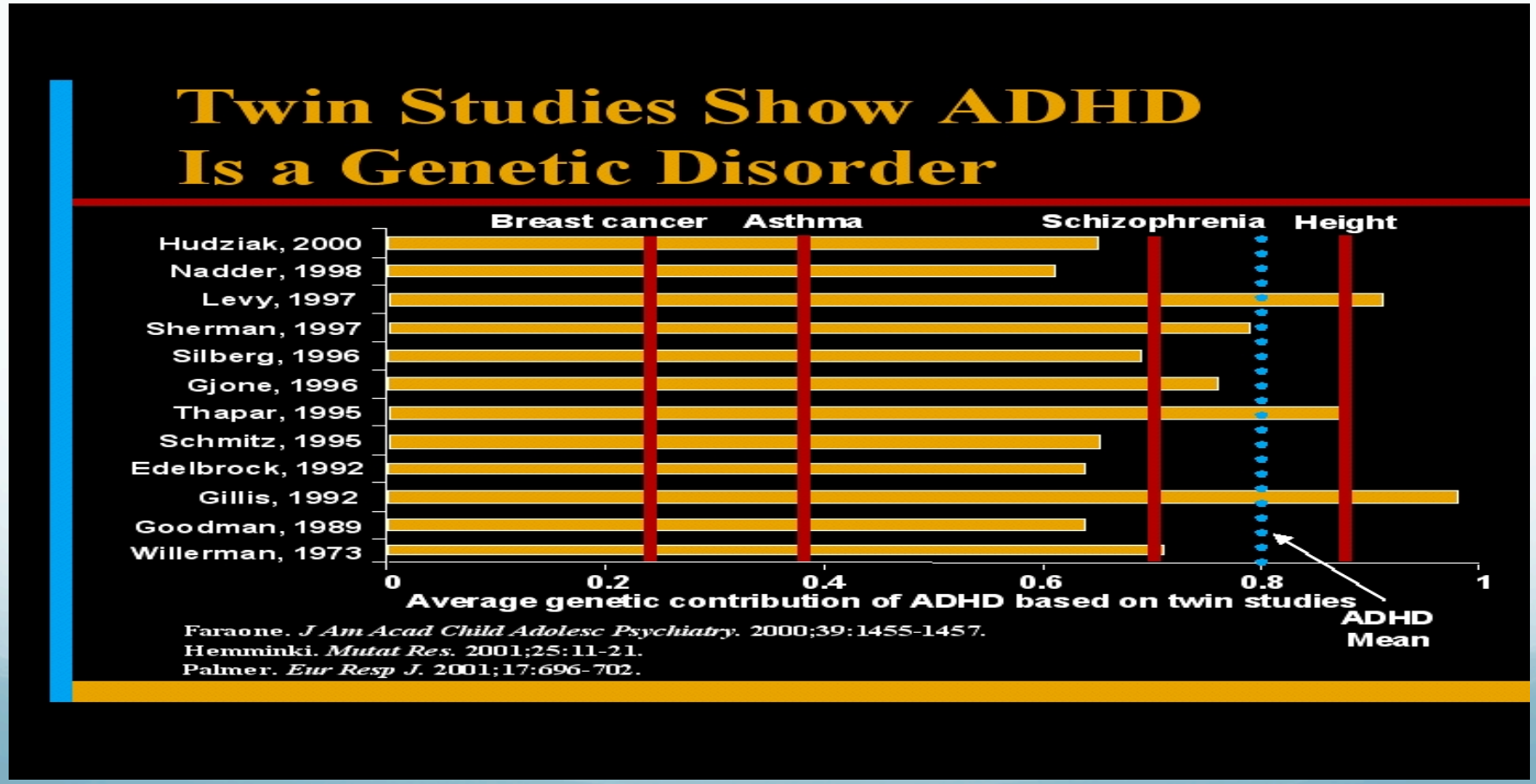
Worldwide Prevalence of ADHD Is 3% to 7%



Goldman, et al. *JAMA*.1998;279:1100-1107.

ADHD is Familial

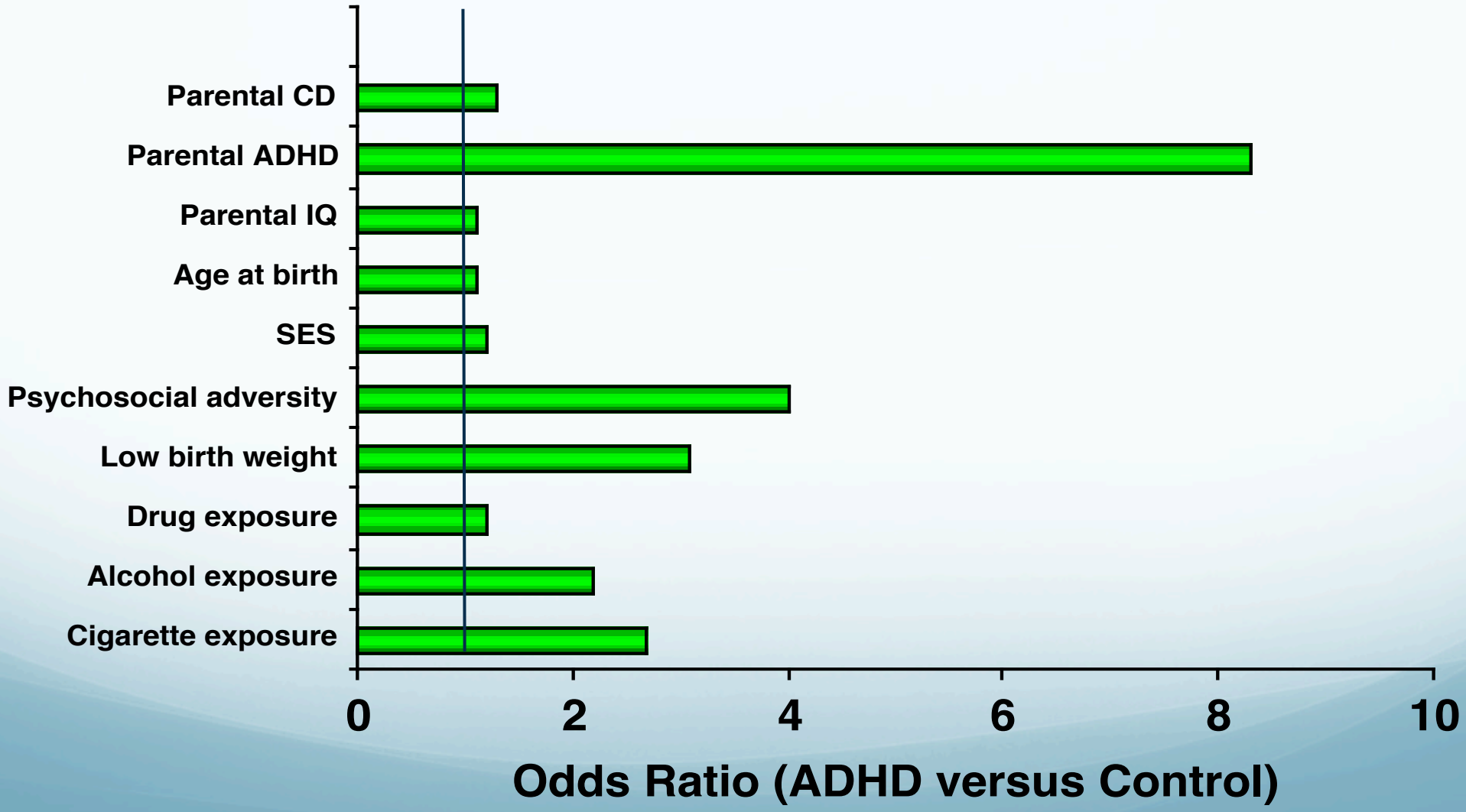
- Family studies: (1) sibling risk increases 2-5x; (2) 3-5x increased likelihood that parent is affected (9 – 35%)



Specific Genes Associated w/ADHD

- Rare mutations in the human thyroid receptor β gene on chromosome 3
  - Symptoms suggestive of ADHD are found among those w/a general resistance to thyroid hormone (Hauser et al, NEJM, 1993)
- Dopamine Transporter gene (DAT) on chromosome 5
  - A "hyperactive" presynaptic DAT (Gill et al, Mol Psych, 1997)
- Dopamine Receptor D4 gene (DRD4) on chromosome 11
  - Postsynaptic malfunction do not allow signal transmission (Swanson et al, Mol Psych, 1998)

Facteurs de risque pré- et péri-natals pour le TDAH



Attention Deficit Hyperactive Disorder

Must meet **at least 6** of the criteria within A1 and/or A2, and have experienced for at least the past 6 months.

A1: Inattention

a. Often fails to give close attention to details or makes careless mistakes in schoolwork, at work, or during other activities (e.g., overlooks or misses details, work is inaccurate).

b. Often has difficulty sustaining attention in tasks or play activities (e.g., has difficulty remaining focused during lectures, conversations, or reading lengthy writings).

c. Often does not seem to listen when spoken to directly (e.g., mind seems elsewhere, even in the absence of any obvious distraction).

d. Often does not follow through on instructions and fails to finish schoolwork, chores, or duties in the workplace (e.g., starts tasks but quickly loses focus and is easily sidetracked; fails to finish schoolwork, household chores, or tasks in the workplace).

e. Often has difficulty organizing tasks and activities (e.g., difficulty managing sequential tasks; difficulty keeping materials and belongings in order; messy, disorganized, work; poor time management; tends to fail to meet deadlines).

f. Often avoids, dislikes, or is reluctant to engage in tasks that require sustained mental effort (e.g., schoolwork or homework; for older adolescents and adults, preparing reports, completing forms, or reviewing lengthy papers).

g. Often loses things necessary for tasks or activities (e.g., school materials, pencils, books, tools, wallets, keys, paperwork, eyeglasses, or mobile telephones).

h. Is often easily distracted by extraneous stimuli (for older adolescents and adults, may include unrelated thoughts).

i. Is often forgetful in daily activities (e.g., chores, running errands; for older adolescents and adults, returning calls, paying bills, keeping appointments).

A2: Hyperactivity and Impulsivity

a. Often fidgets with or taps hands or feet or squirms in seat.

b. Often leaves seat in situations when remaining seated is expected (e.g., leaves his or her place in the classroom, office or other workplace, or in other situations that require remaining seated).

c. Often runs about or climbs in situations where it is inappropriate. (In adolescents or adults, may be limited to feeling restless).

d. Often unable to play or engage in leisure activities quietly.

e. Is often "on the go," acting as if "driven by a motor" (e.g., is unable or uncomfortable being still for an extended time, as in restaurants, meetings, etc; may be experienced by others as being restless and difficult to keep up with).

f. Often talks excessively.

g. Often blurts out an answer before a question has been completed (e.g., completes people's sentences and "jumps the gun" in conversations, cannot wait for next turn in conversation).

h. Often has difficulty waiting his or her turn (e.g., while waiting in line).

i. Often interrupts or intrudes on others (e.g., butts into conversations, games, or activities; may start using other people's things without asking or receiving permission, adolescents or adults may intrude into or take over what others are doing).

B. Several inattentive or hyperactive-impulsive symptoms were present prior to age 12.

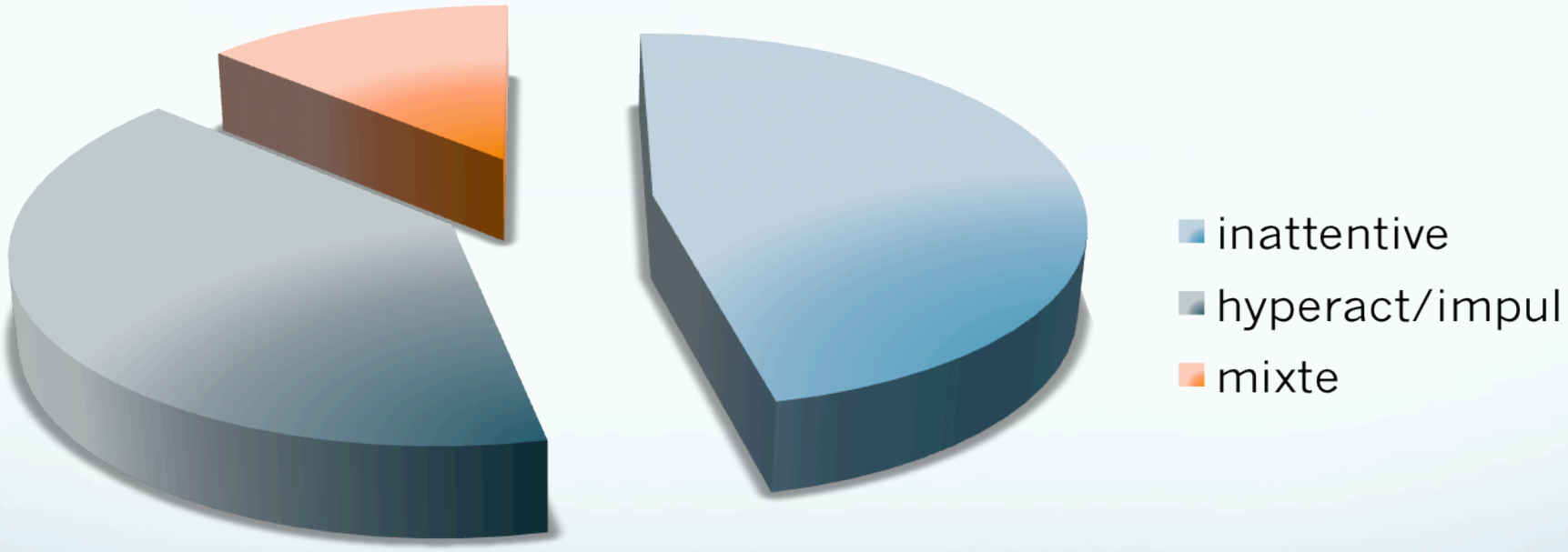
C. Criteria for the disorder are met in two or more settings (e.g., at home, school or work, with friends or relatives, or in other activities).

D. There must be clear evidence that the symptoms interfere with or reduce the quality of social, academic, or occupational functioning.

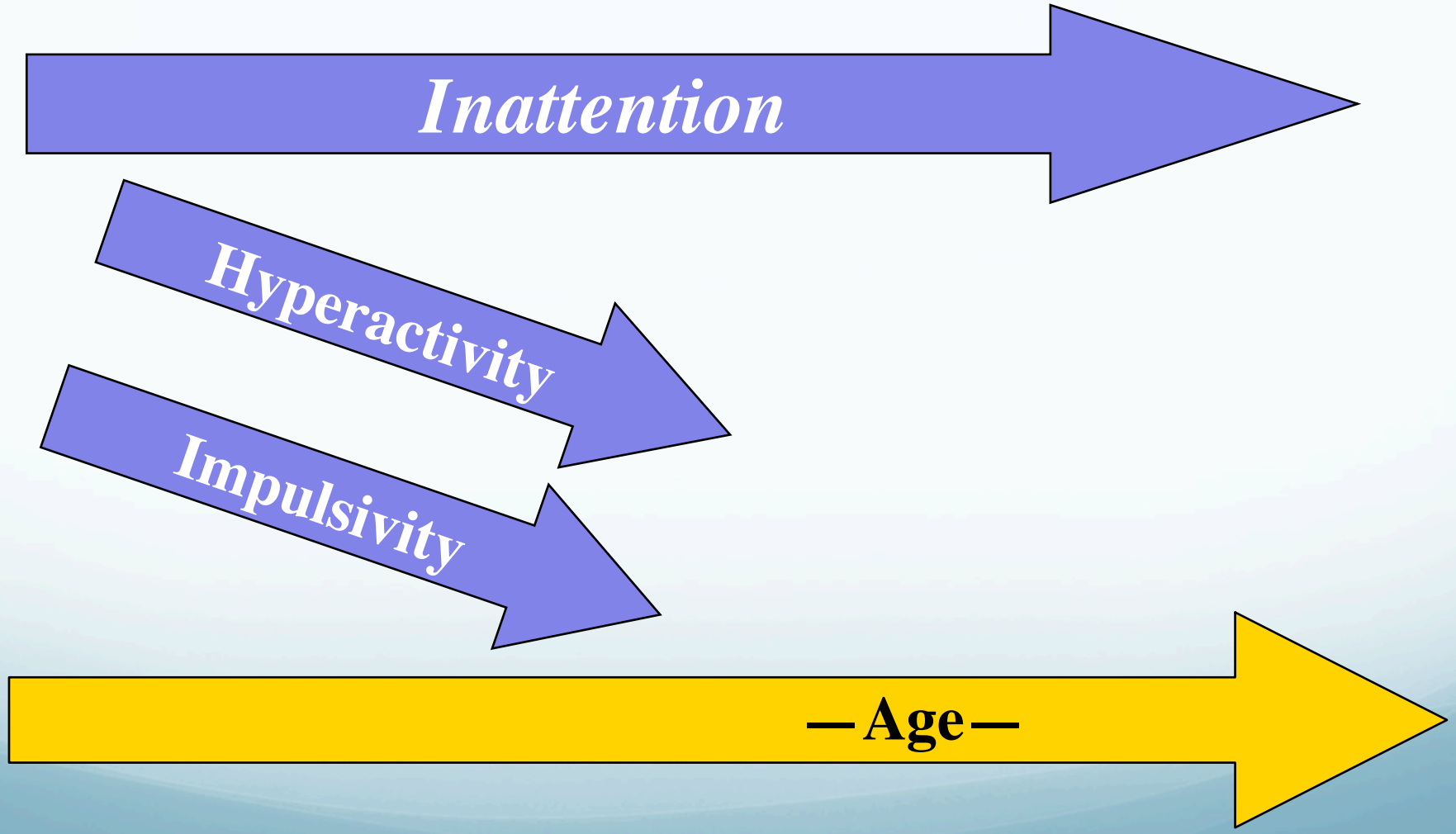
E. The symptoms do not occur exclusively during the course of schizophrenia or another psychotic disorder and are not better accounted for by another mental disorder (e.g., mood disorder, anxiety disorder, dissociative disorder, or a personality disorder).

Incidence en France : 3,5%

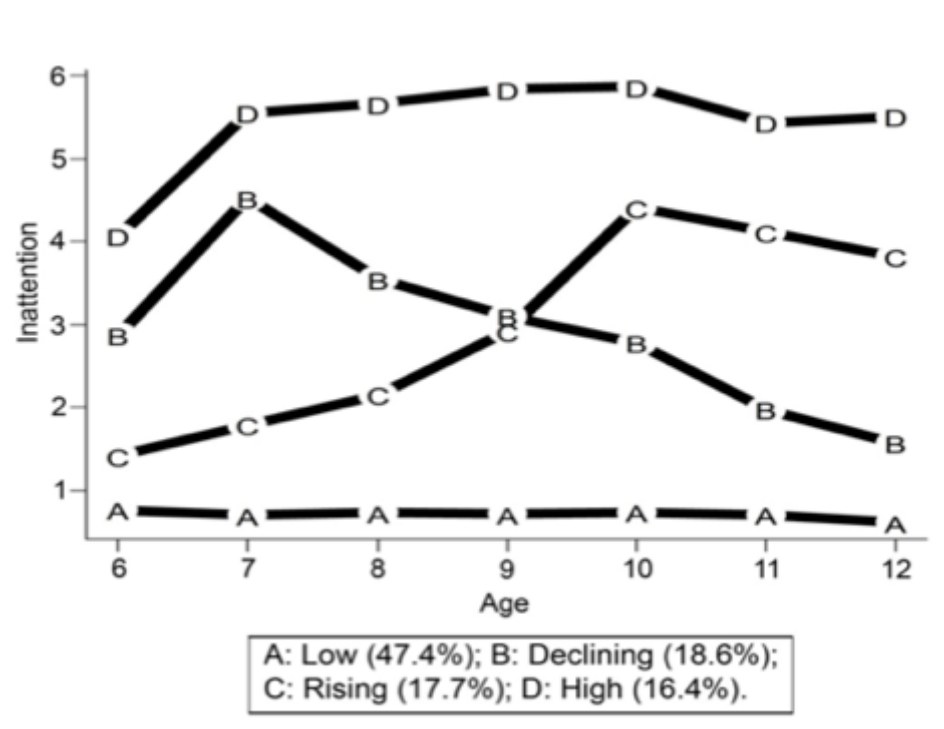
Lecendreux et al., 2010

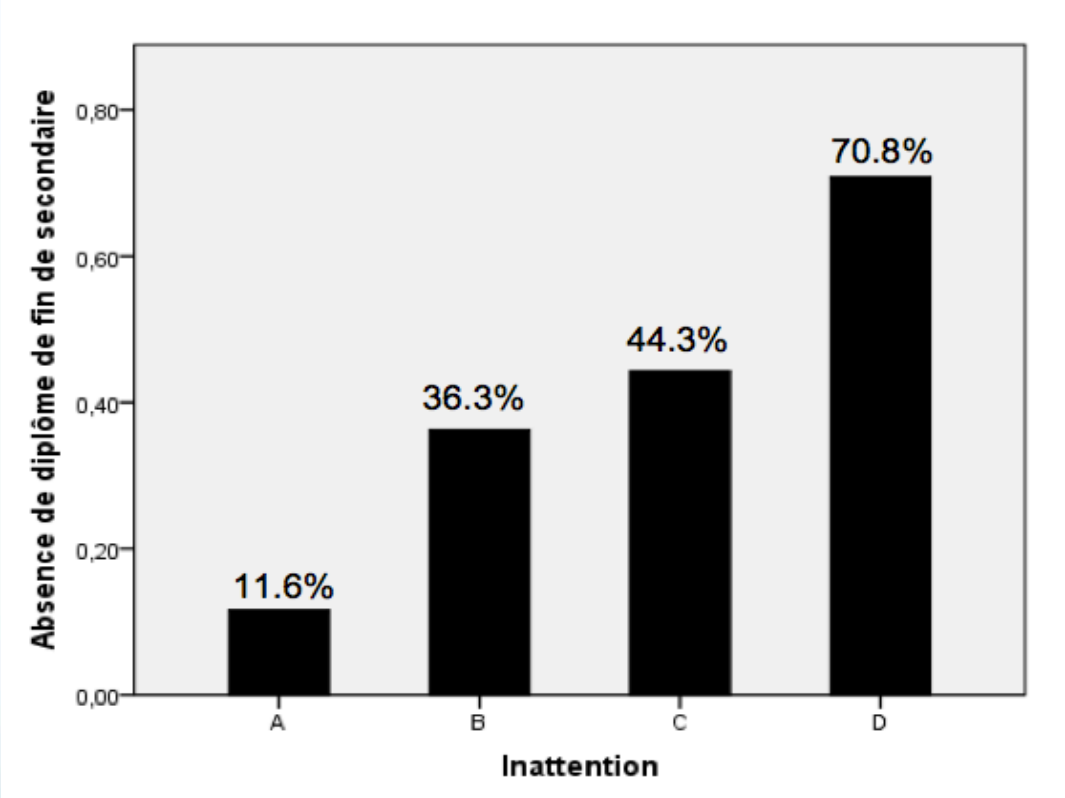


ADHD: Course of the Disorder



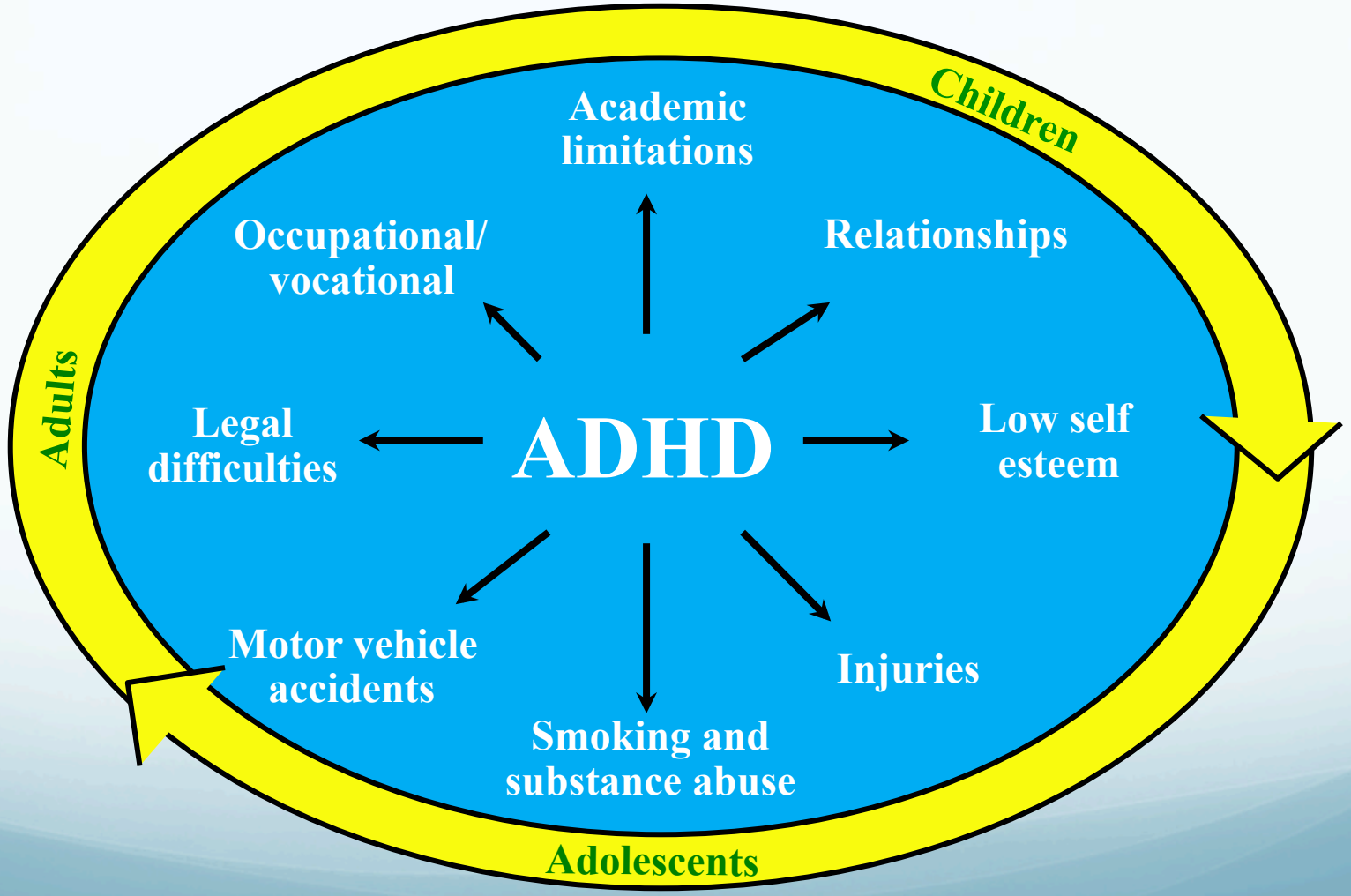
Trajectoires des symptômes d'inattention et résultats scolaires dans le TDAH (Pingault et al., Am Journal of Psychiatry, 2011)



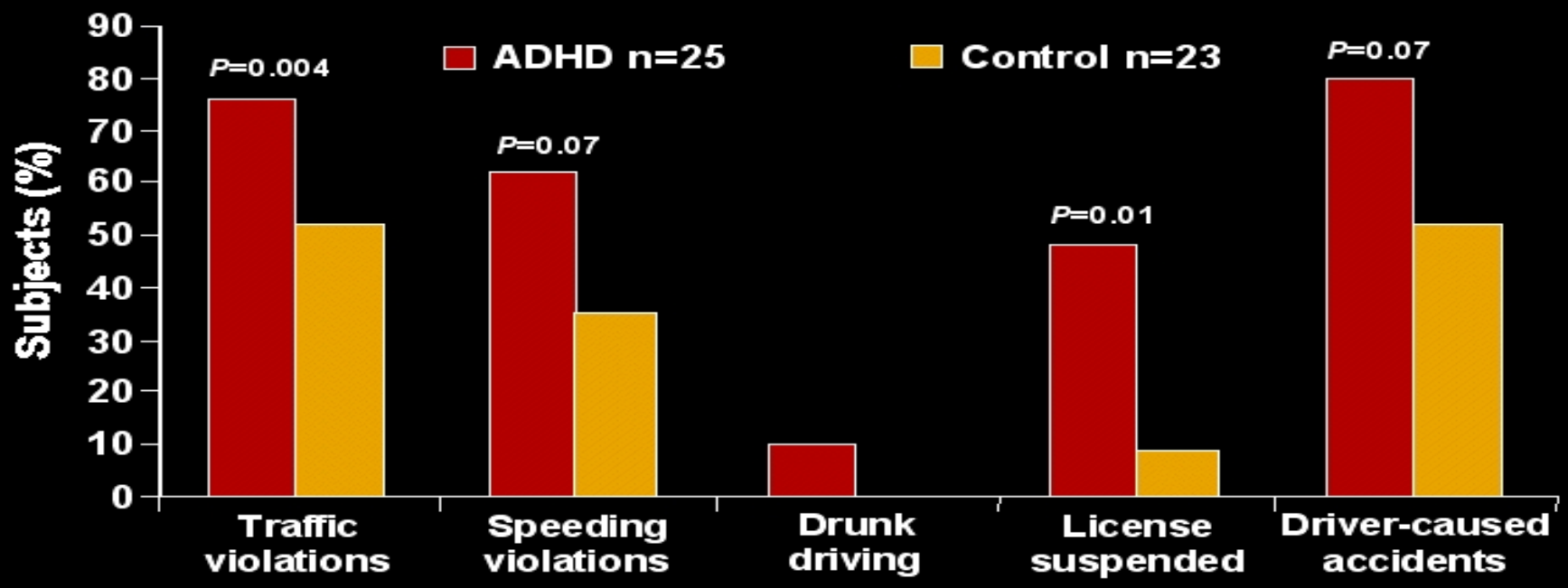


« Inattention rather than hyperactivity during elementary school significantly predicts long-term educational attainment. Children with attention problems, regardless of hyperactivity, need preventive intervention early in their develop ment. »

Potential Areas of Impairment



Increased Traffic Violations and Motor Vehicle Accidents in Adolescents and Adults with ADHD



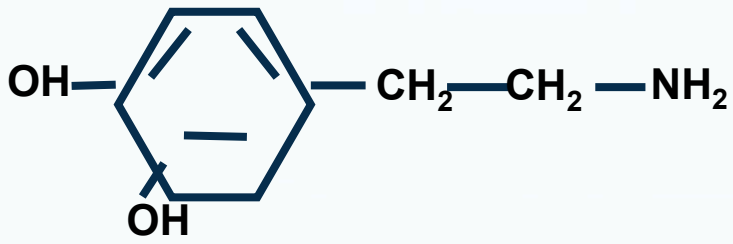
Barkley RA, et al. *Pediatrics*. 1996;98:1089-1095.

Consommation de substance chez l'hyperactif (d'après Barkley, 1990)

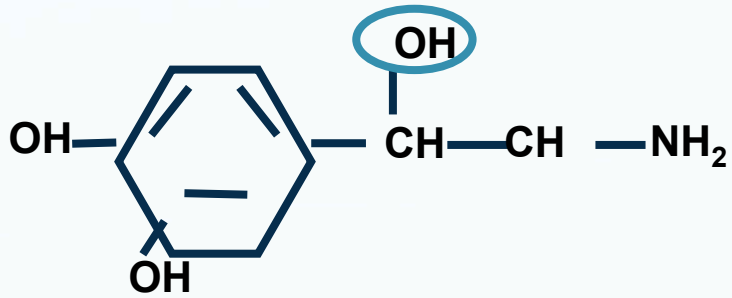
Substance	Selon la mère		Selon l'adolescent	
	Hyperactifs	Normaux	Hyperactifs	Normaux
Cigarettes	48,8	30,3	48	26,7
Alcool	41,5	22,7	40	21,7
Marijuana	15,4	7,6	17	5
Haschisch	0	1,5	7	1,7
Cocaïne	0,8	0	4	0
Stimulants	1,6	0	6	0

Neurotransmitters

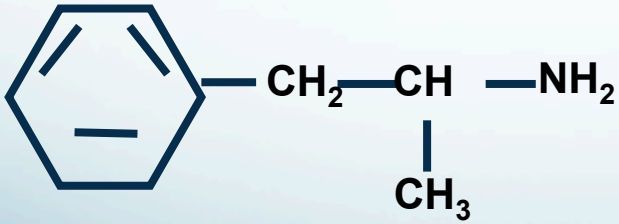
Dopamine



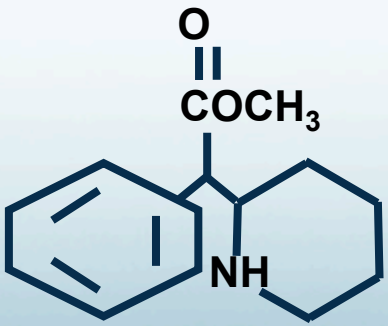
Norepinephrine



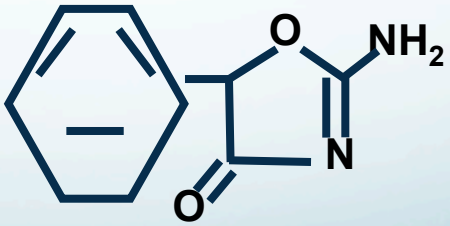
Amphetamine



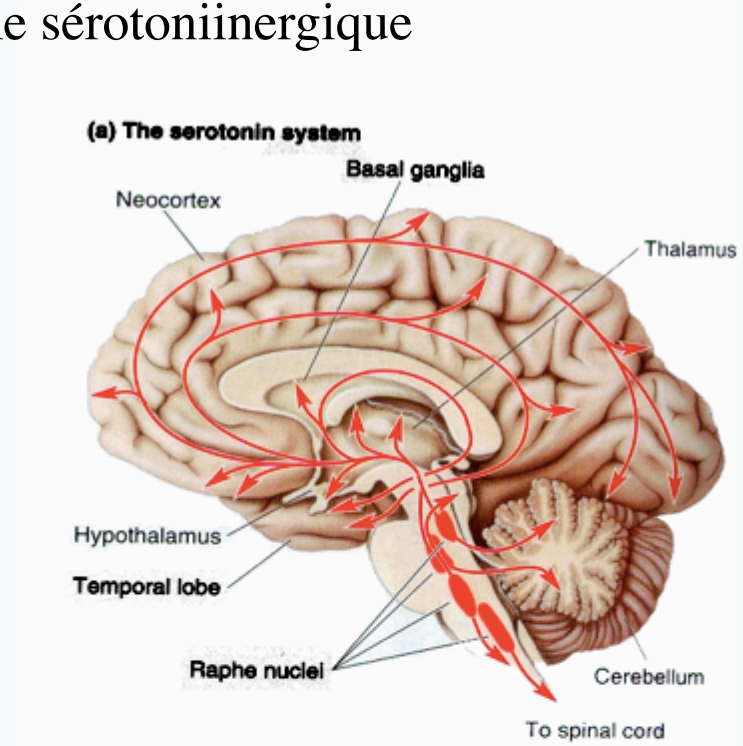
Methylphenidate

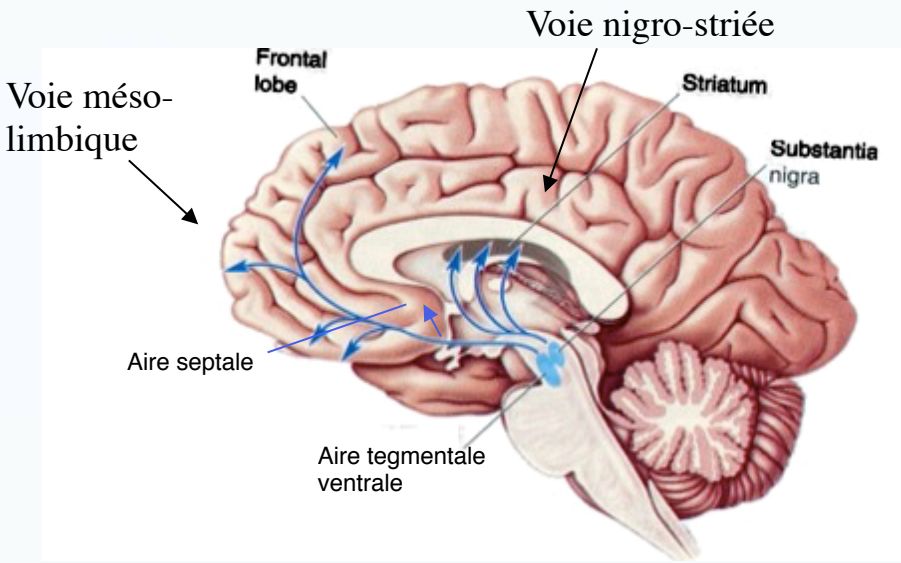


Pemoline

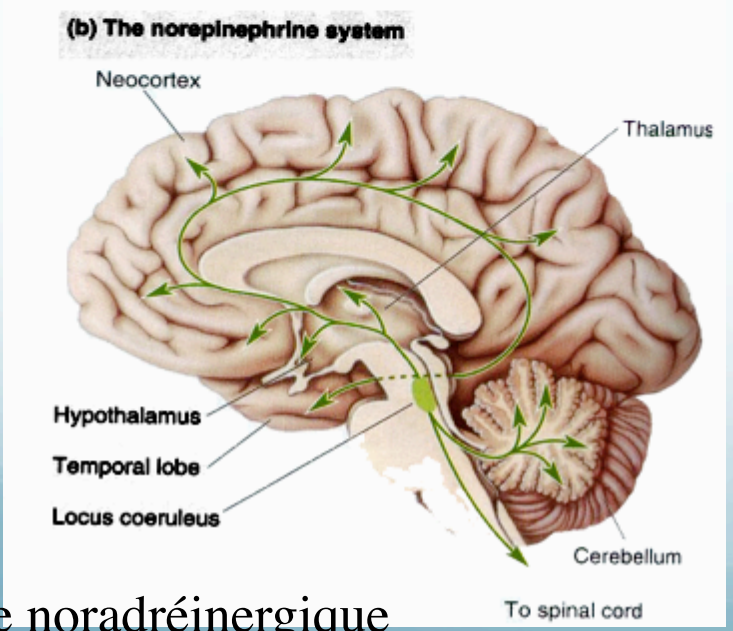


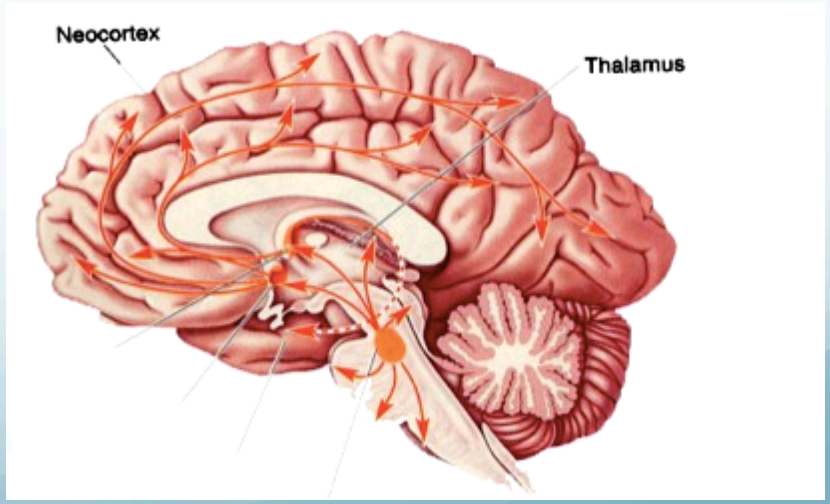
Système sérotoniinergique





Système dopaminergique



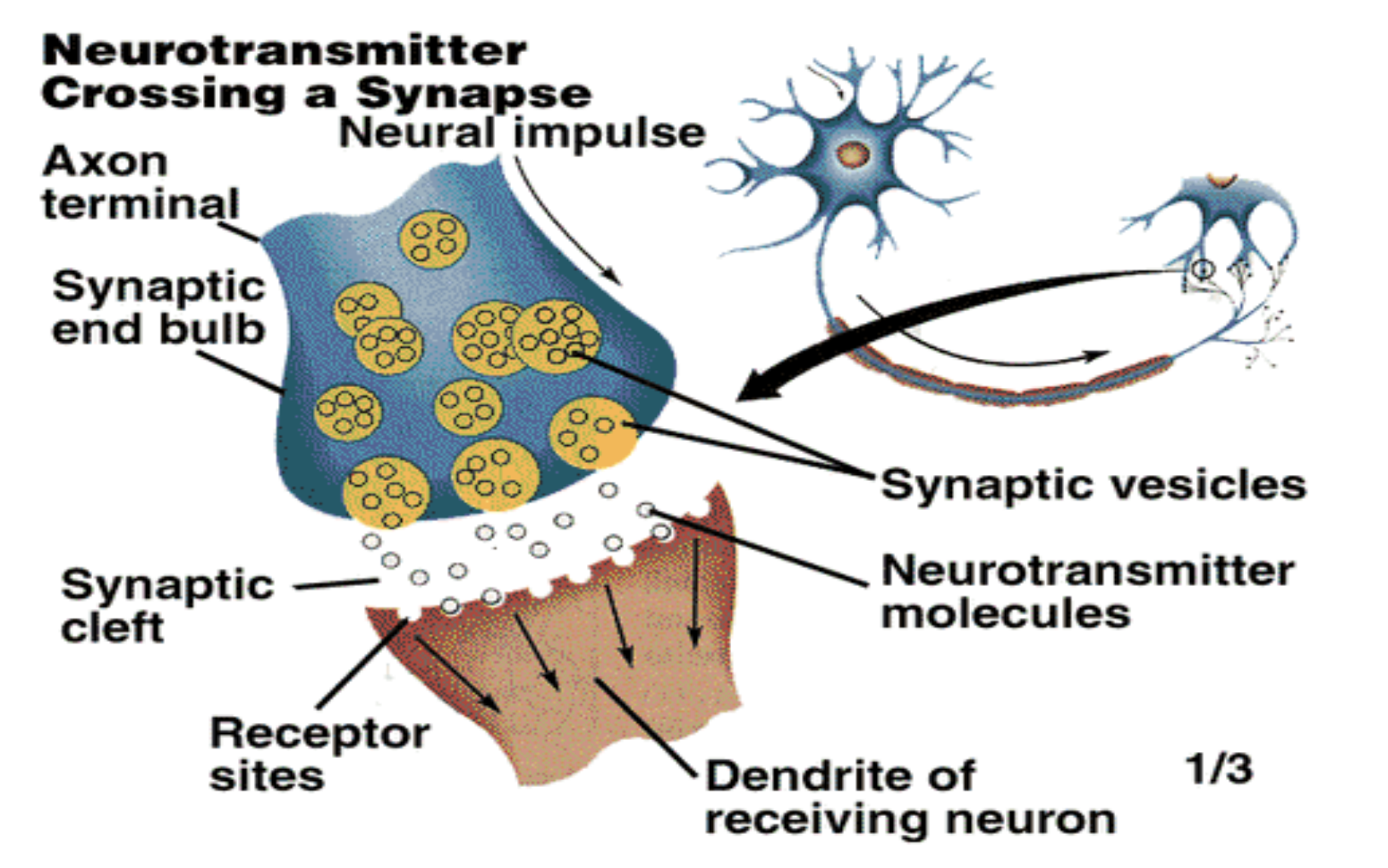


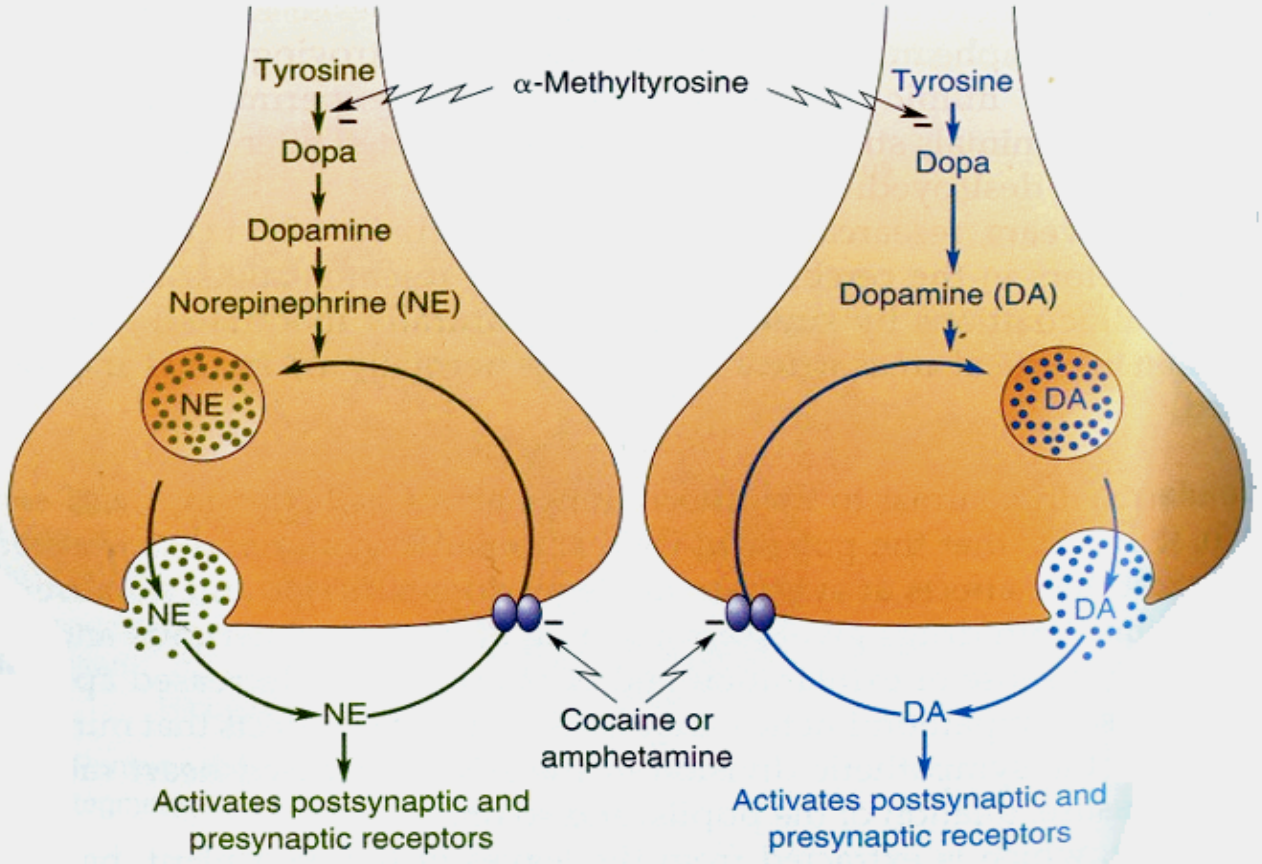
Système noradréinergique

Système cholinergique

THADA : les hypothèses neurochimiques

- Basées sur l'idée d'un défaut dans les catécholamines, une classe de neuromédiateurs
- Théorie du déficit en Dopamine
  - Provient de la constatation d'un défaut du turnover de Dopamine
  - Jamais démontré d'efficacité de substances dopaminergiques, efficacité modérée d'antipsychotiques (antidopaminergiques)
- Théorie du déficit en sérotonine : peu de preuves
- Théorie du déficit en noradrénaline : la plus convaincante (effet des amphétamines qui miment l'effet de la NA ; occupant les récepteurs, ils contrent l'effet d'un éventuel excès)


Neurotransmitter
Crossing a Synapse
Neural impulse
Axon
terminal
Synaptic
end bulb
Synaptic vesicles
Synaptic
cleft
Neurotransmitter
molecules
Receptor
sites
Dendrite of
receiving neuron
1/3


Tyrosine
α-Methyltyrosine
Tyrosine
Dopa
Dopa
Dopamine
Norepinephrine (NE)
Dopamine (DA)
NE
DA
NE
DA
NE
DA
Cocaine or
amphetamine
Activates postsynaptic and
presynaptic receptors
Activates postsynaptic and
presynaptic receptors

quelques données récentes de la recherche sur le traitement

- 1- analyse de l'abus de subtance lors du suivi à l'âge adulte de 176 sujets de 6 à 12 ans

(*Manuzza et al., Am J Psychiatry 2008; 165:604–60S*)

- 2- méta-analyse de 351 études comparant TDAH traités et non traités

(*Shaw et al., 2012*)

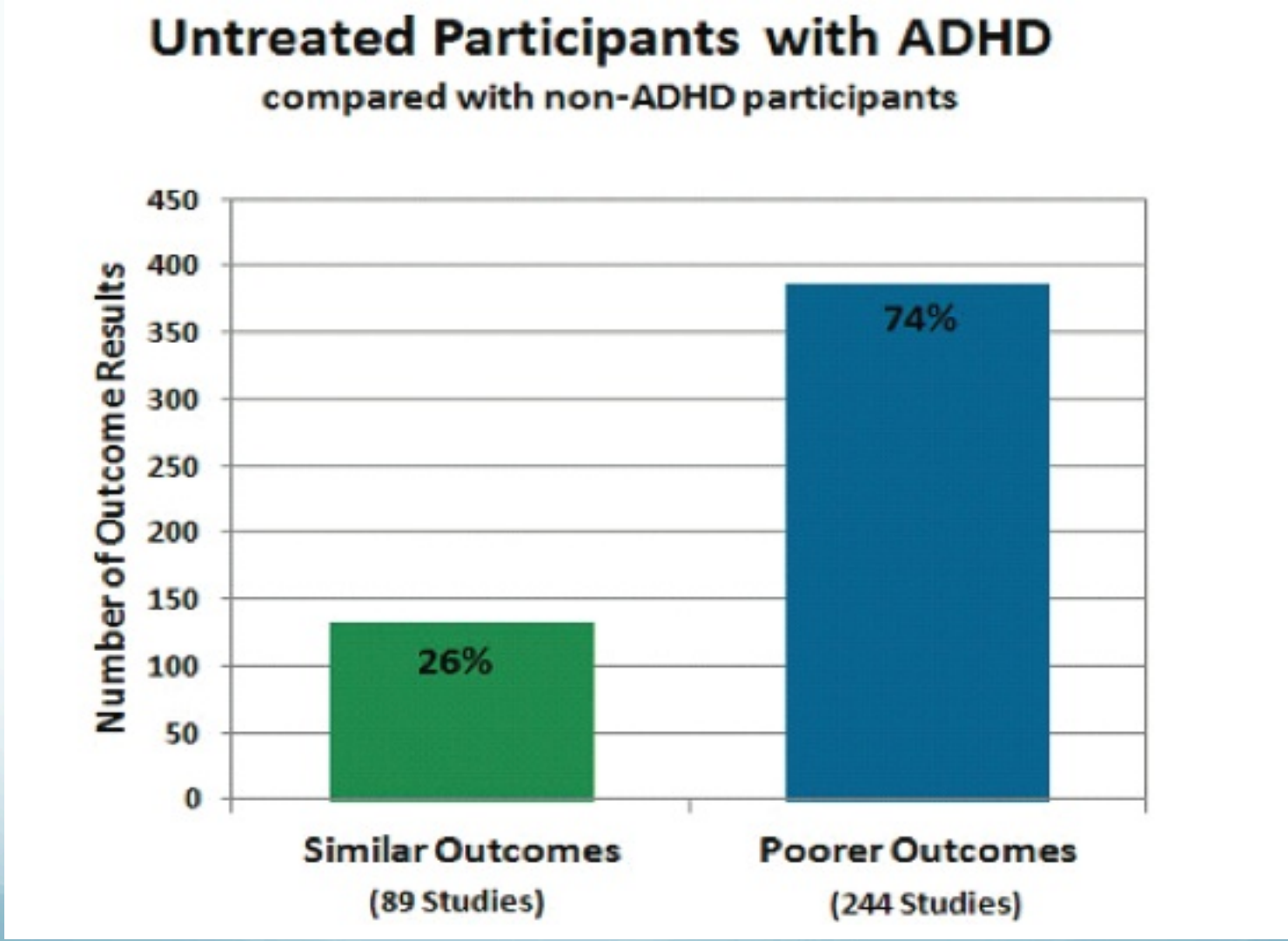
- 3- rôle comparé du traitement sur les variables cognitives vs comportement: méta-analyse de 36 études

(*Coghill et al., 2013*)

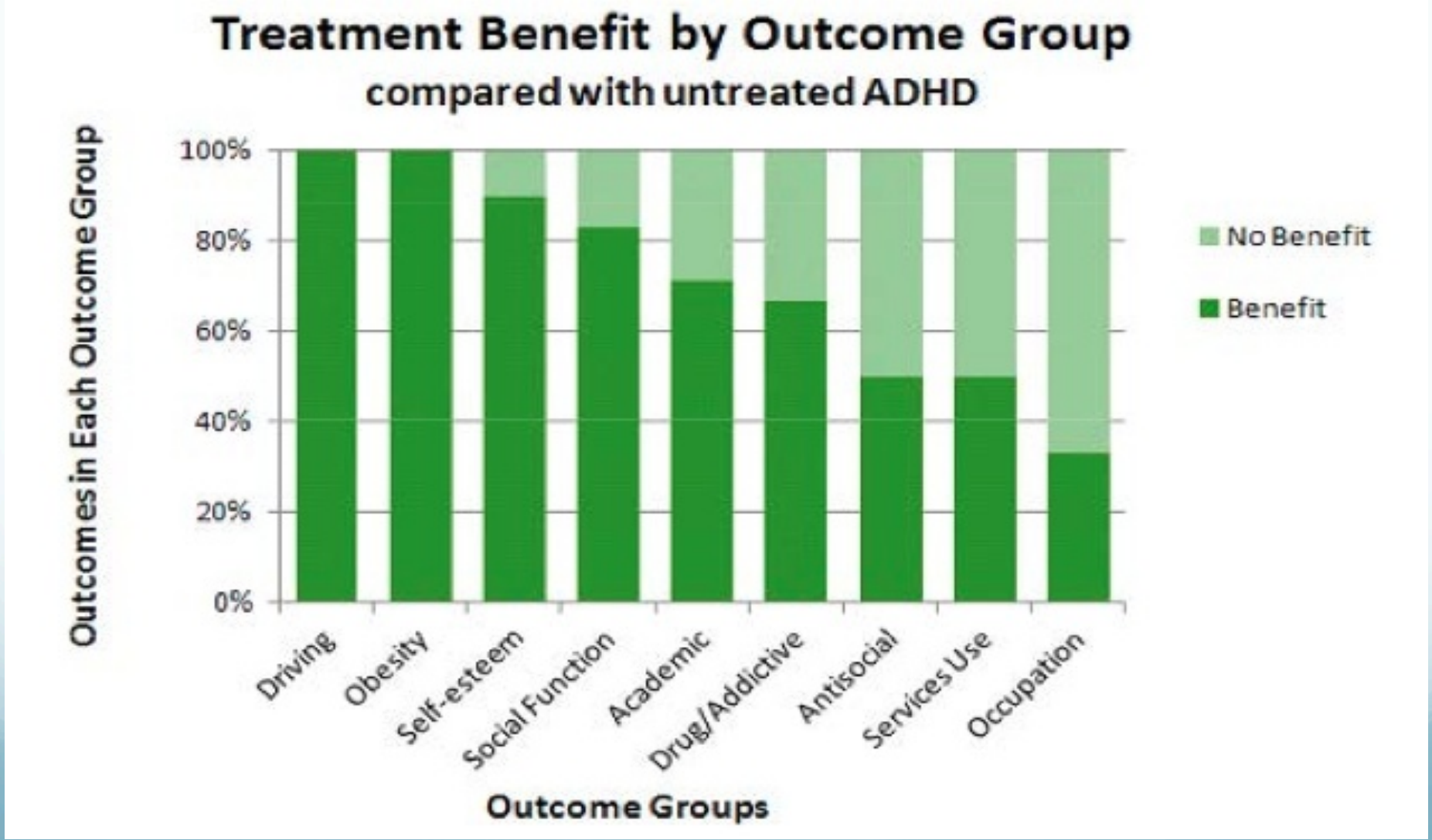
ETUDE 1 : Principaux résultats

- Mise en évidence d'un lien (corrélation positive) entre âge initiation traitement et usage substances autre que l'alcool :
  - Plus le traitement est débuté tard plus le risque d'utilisation de substances toxiques est grand.
  - Cette association est médiée par le développement d'un trouble de la personnalité de type antisociale
- Pas de possibilité de différencier prise en charge précoce médicamenteuse ou non

ETUDE 2 : Principaux Résultats



ETUDE 2 : Principaux Résultats



ETUDE 3 : Principaux Résultats

Fonctions cognitives	Taille de effet	Nombre Etudes
Composant exécutif mémoire	0.26 - Faible	7/9
Autres fonctions mnésiques	0.60 - Modéré	9/11
Temps de réaction	0.21 - Faible	22/40
Variabilité TR	0.62 - Modéré	8/40
Réponse inhibition	0.41 - Faible	16/28

En résumé de ces trois études

- Il n'existe aucun doute qu'un traitement précoce est le meilleur moyen d'éviter les évolutions défavorables à l'âge adulte
- Le risque de consommation de drogues est directement proportionnel au retard de début du traitement
- Sans traitement, les TDAH se détériorent dans tous les domaines étudiés par rapport à des témoins non TDAH
- Avec traitement, les TDAH sont également meilleurs que sans traitement, surtout sur les variables académiques.
- Le méthylphénidate a un effet positif sur toutes les fonctions cognitives étudiées, mais l'effet est plus faible que sur les variables comportementales.

DIRECTIVES DE NOTATION S'APPLIQUANT À L'ÉCHELLE D'ÉVALUATION SNAP 26

L'échelle d'évaluation SNAP-IV reprend le questionnaire « Swanson, Nolan and Pelham » (SNAP) (Swanson et al. 1983). Cette échelle comprend les critères du DSM-IV (1994) du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) pour les deux sous-ensembles de symptômes suivants : inattention (questions 1 à 9) et hyperactivité/impulsivité (questions 10 à 18). Elle comprend également les critères du DSM-IV du trouble oppositionnel avec provocation (questions 19 à 26), étant donné que les enfants atteints du TDAH souffrent souvent de ce trouble.

L'évaluation SNAP-IV s'effectue sur une échelle de 0 à 3 : Jamais = 0, Parfois = 1, Souvent = 2 et Très souvent = 3. On calcule les scores de la sous-échelle de l'évaluation SNAP-IV en additionnant les scores des questions du sous-ensemble et en divisant le total par le nombre de questions, tel qu'illustré dans le sous-ensemble TDAH-Inattention :

	Jamais (0)	Parfois (1)	Souvent (2)	Très souvent (3)	Score
1. Fait des fautes d'étourderie			*		2
2. A de la difficulté à soutenir son attention				*	3
3. N'écoute pas				*	3
4. Ne termine pas ses travaux ou devoirs			*		2
5. Est désorganisé		*			1
6. Ne réussit pas à se concentrer				*	3
7. Perd ses affaires		*			1
8. Se laisse distraire				*	3
9. A des oublis	*				0

Total TDAH-Inattention = 18 Moyenne = 18/9 = 2,0

Pour chacune des questions, veuillez cocher la colonne qui décrit le mieux l'enfant	Jamais	Parfois	Souvent	Très souvent	Non évalué
1. Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans ses travaux scolaires					
2. A souvent de la difficulté à soutenir son attention dans les tâches ou dans les jeux					
3. Semble souvent ne pas écouter lorsqu'on lui parle personnellement					
4. Souvent ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à terminer ses travaux scolaires					
5. A souvent de la difficulté à organiser ses tâches ou ses activités					
6. Souvent, évite, a en aversion ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu					
7. Perd souvent les objets nécessaires à ses tâches ou activités (p. ex. devoirs de classe, stylos ou livres)					
8. Se laisse souvent distraire par des stimulus externes					
9. A des oublis fréquents dans les activités de la vie quotidienne					
10. Agite souvent les mains ou les pieds					
11. Se lève souvent en classe alors qu'il devrait rester assis					
12. Souvent, court ou grimpe partout, dans des situations où cela est inapproprié					
13. A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir					
14. Est souvent en mouvement ou agit souvent comme s'il était « monté sur des ressorts »					
15. Parle souvent trop					
16. Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée					
17. A souvent de la difficulté à attendre son tour					
18. Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (p. ex. intervient dans les conversations ou dans les jeux)					
19. Se met souvent en colère					
20. Conteste souvent ce que disent les adultes					
21. S'oppose souvent activement ou refuse de se plier aux demandes ou aux règles des adultes					
22. Contrarie souvent les autres délibérément					
23. Fait souvent porter aux autres la responsabilité de ses erreurs ou de sa mauvaise conduite					
24. Est souvent susceptible ou facilement agacé par les autres					
25. Est souvent fâché et plein de ressentiment					
26. Se montre souvent méchant ou vindicatif (veut se venger)					

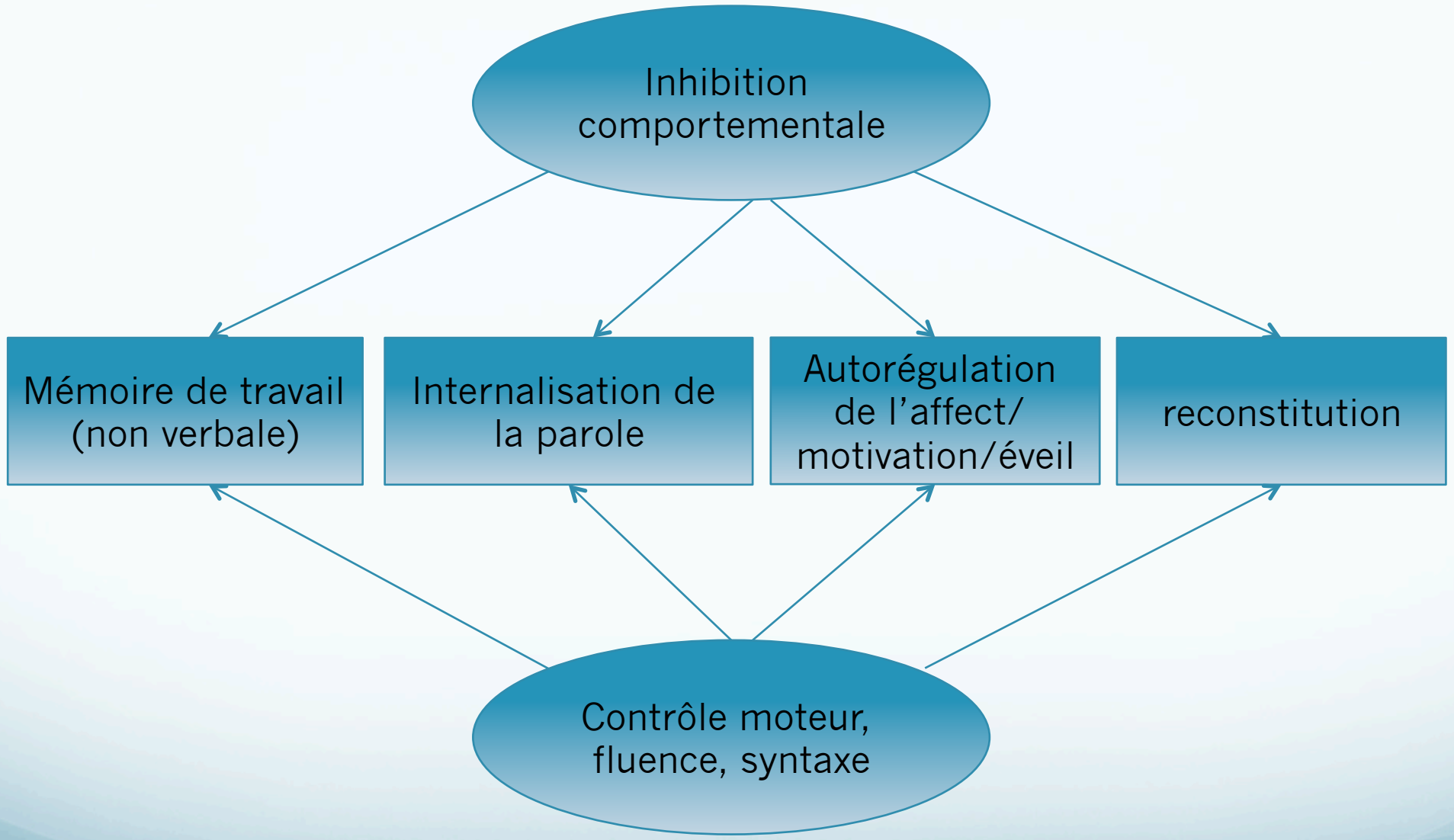
Neurologie du TDAH

- Deux modèles qui s'opposent
  - modèle classique : TDAH = défaut d'inhibition de l'action (Barkley)
    - Ref : systèmes de contrôle exécutif : "cool" executive
  - Modèle plus récent : TDAH = défaut de capacité à différer la récompense (delay aversion = "hot executive")
    - Ref : modèle des circuits de la récompense
    - Cf. comorbidité troubles des conduites (CD) ~ 50%
- Les pistes actuelles : défaut de connectivité

I/ Le modèle classique

= inhibition de l'action (Barkley)
Imagerie fonctionnelle dans des protocoles d'inhibition (go-no-go, stop signal, flanker, Stroop....)

→ Hypofonctionnement du cortex frontal
→ Notion de dysfonctionnement exécutif



Barkley, R.A. (1997; 2007)

Les fonctions exécutives

Sélection des informations pertinentes, inhibition des réponses automatiques / sur-apprises

Anticipation du but à atteindre, planification des actions

Application des procédures de résolution de problèmes

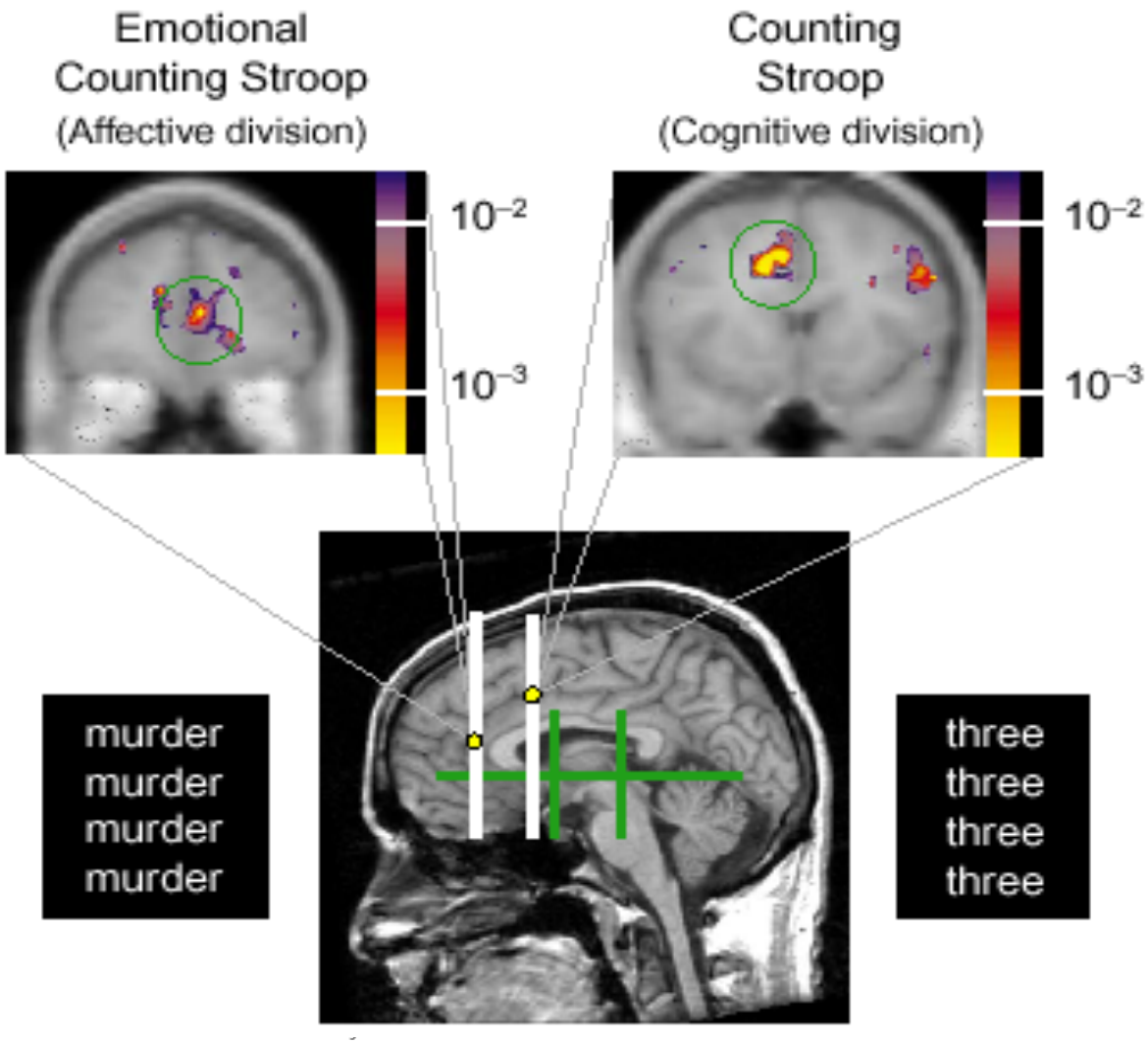
Ensemble d'opérations mentales

Contrôle du déroulement de l'activité et modification si éloignement du but

Organisation des procédures de traitement en **Mémoire de travail**

Fonction exécutives ←→ Attention ←→ Mémoire de travail

A. Roy, 2007



trends in Cognitive Sciences

Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex

George Bush, Phan Luu and Michael I. Posner

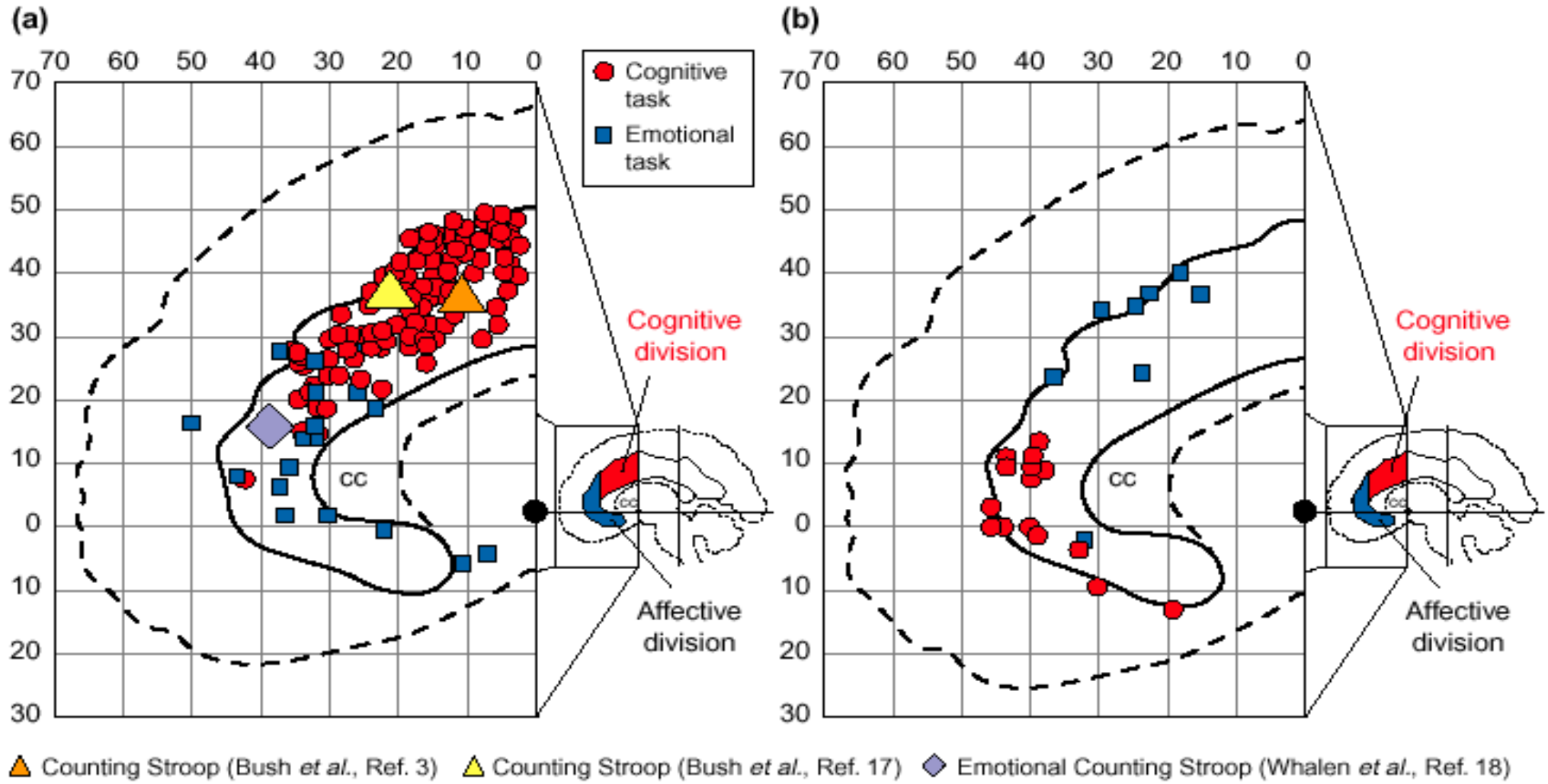


Fig. 2. Meta-analysis of activations and deactivations during cognitive and emotional studies. Activations **(a)** and deactivations **(b)** are shown in 2-D spatial coordinates. The cognitive division is activated by Stroop and Stroop-like tasks divided attention tasks, and complex response selection tasks. It is deactivated (i.e. shows reduced blood flow or MR signal) by emotional tasks. The affective division is activated by tasks that relate to affective or emotional content, or symptom provocation. It is deactivated by cognitively demanding tasks. A direct comparison within the same subjects supports the cognitive versus affective distinction. The orange triangle indicates the activation of the cognitive division during the cognitive Counting Stroop[3]. The same group of subjects activated the affective division (blue diamond) while performing the Emotional Counting Stroop[18]. Although matched normal controls activated the cognitive division during the Counting Stroop (yellow triangle), subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder failed to activate the region[17]. Abbreviation: CC, corpus callosum.

Approche de Luria (1966)

- Rôle des lobes frontaux dans la régulation de l'action
  - En contrôlant les structures postérieures et sous-corticales

- 4 opérations fondamentales
  - Formulation d'un objectif
  - Planification
  - Exécution (contrôle on line et séquençage des étapes)
  - Vérification

les fonctions sous-tendues par le lobe frontal permettent un contrôle inhibiteur sur le reste de l'encéphale, particulièrement dans les situations nécessitant de spécifier le but, initier l'action et la pré-programmer, agencer les différentes séquences et vérifier que le but est atteint.
Luria (1966)

Miyake et al.*(2000)*

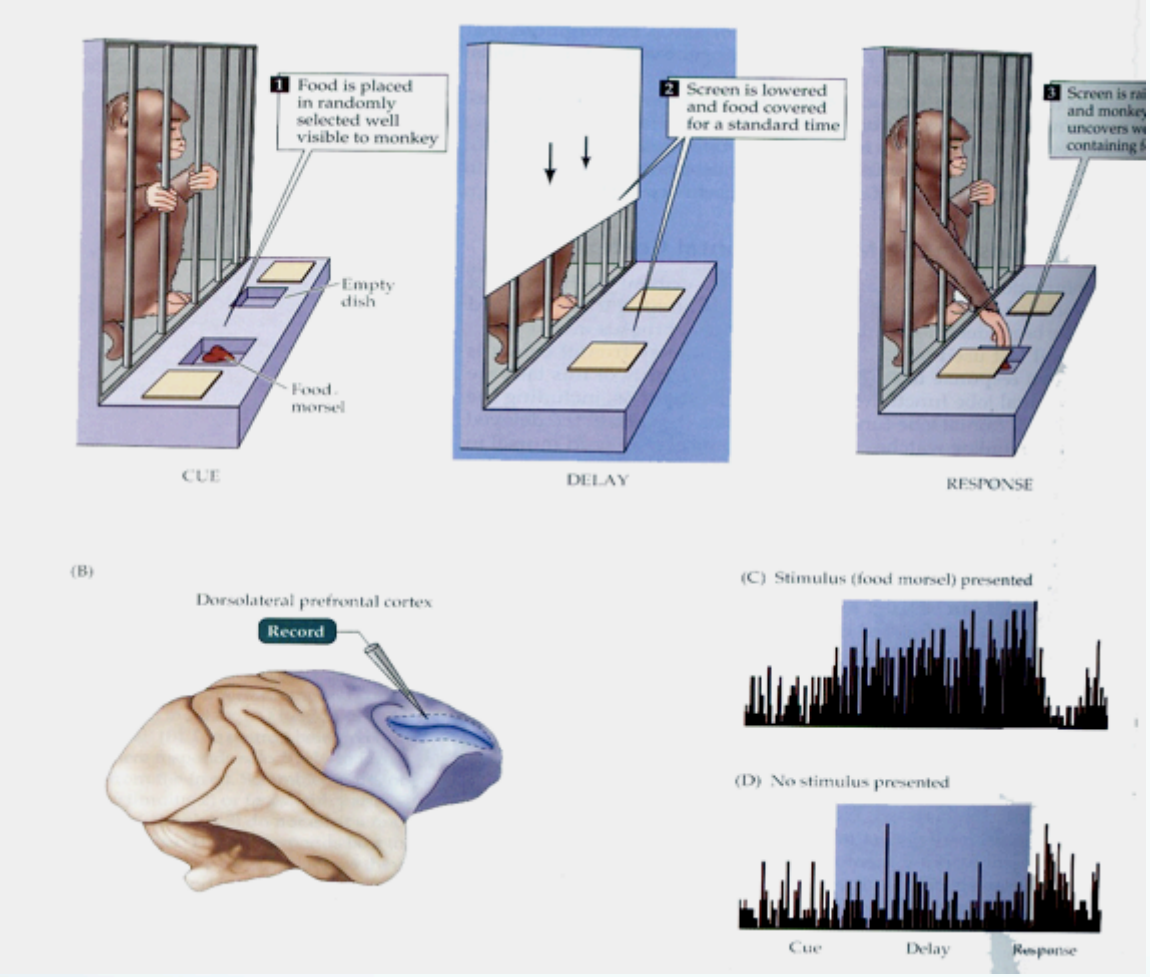
- Unité et diversité des fonctions exécutives

- Étude des différences individuelles dans 3 fonctions exécutives classiques: examiner la 'séparabilité' de
  - La fonction de mise à jour
  - Les capacités de flexibilité
  - Les processus d'inhibition

- → 3 fonctions séparables mais modérément corrélées

- Processus communs = unité de base du fonctionnement exécutif

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contribution to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cogn Psychol*, *41*, 49-100.

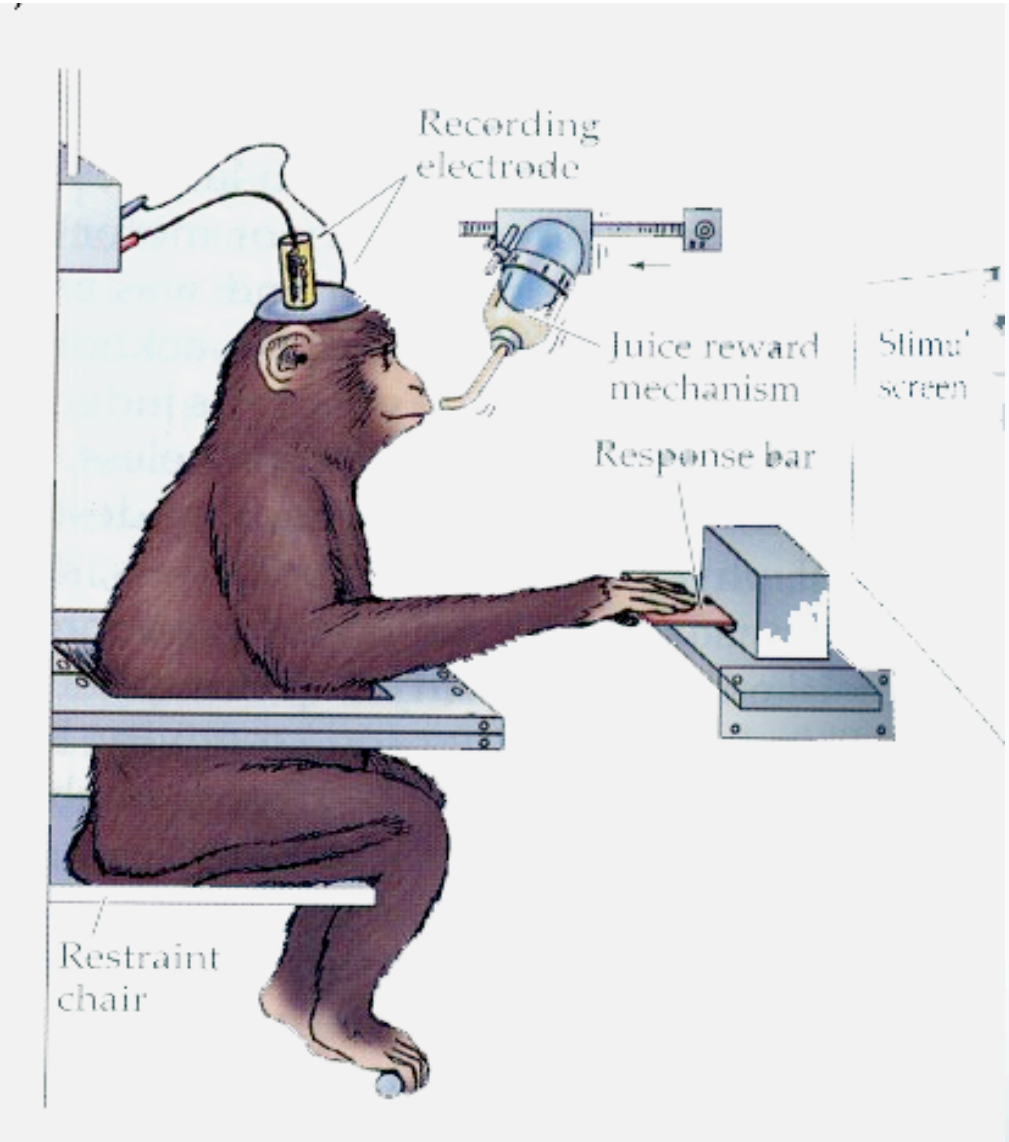


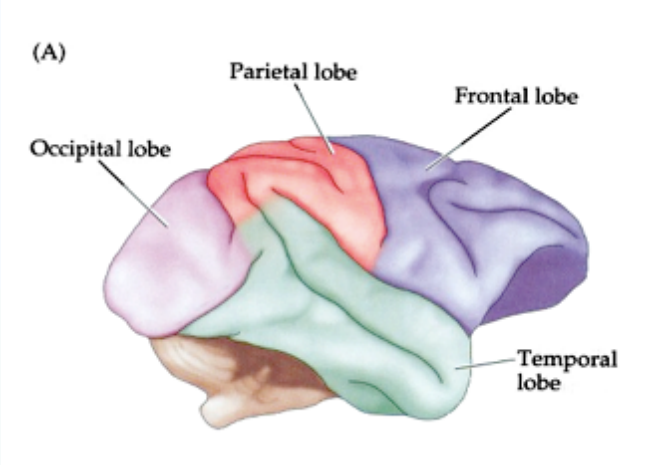
Fuster (1994; 1997)

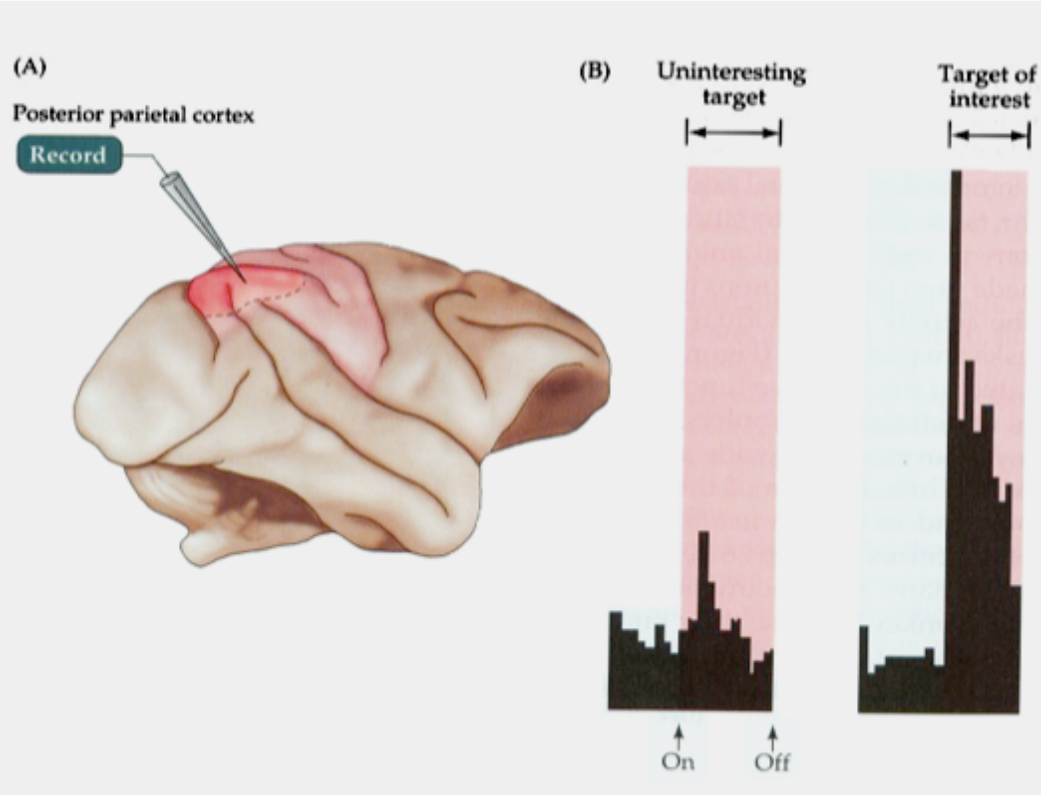
- cortex préfrontal est spécifiquement engagé dans la représentation de la *structure temporelle* des conduites
- 3 fonctions
  - une mémoire active transitoire (≈mém de travail)
  - Une fonction de préparation de l'action : plan
  - Une fonction de contrôle des interférences (externes ou internes : persévération)

–> « si maintenant ceci, alors plus tard cette action-là »

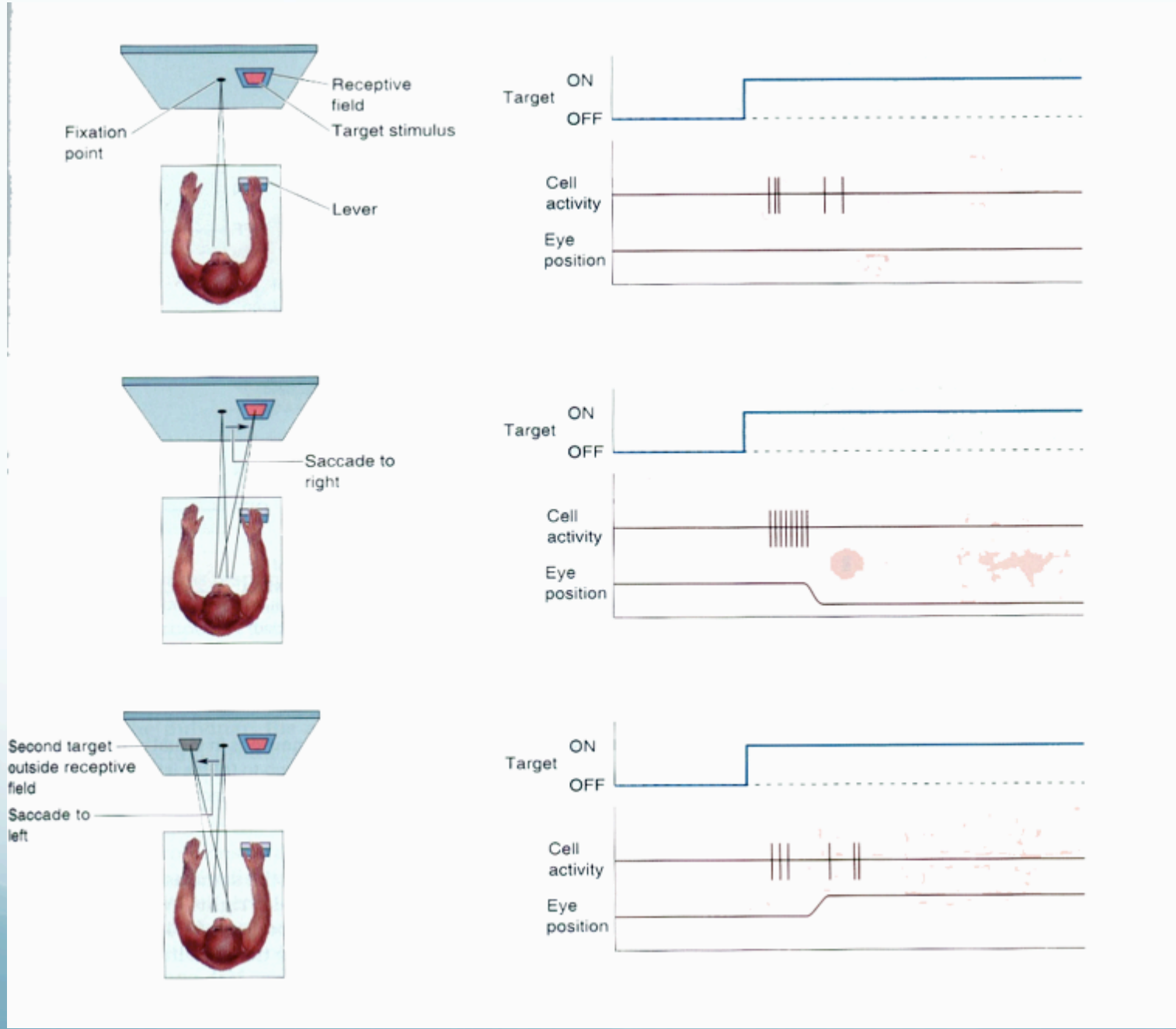
« si plus tôt cela, alors maintenant cette action-ci »


Recording electrode
Juice reward mechanism
Response bar
Restraint chair


(A)
Parietal lobe
Frontal lobe
Occipital lobe
Temporal lobe


(A)
Posterior parietal cortex
Record
(B)
Uninteresting target
Target of interest
On
Off

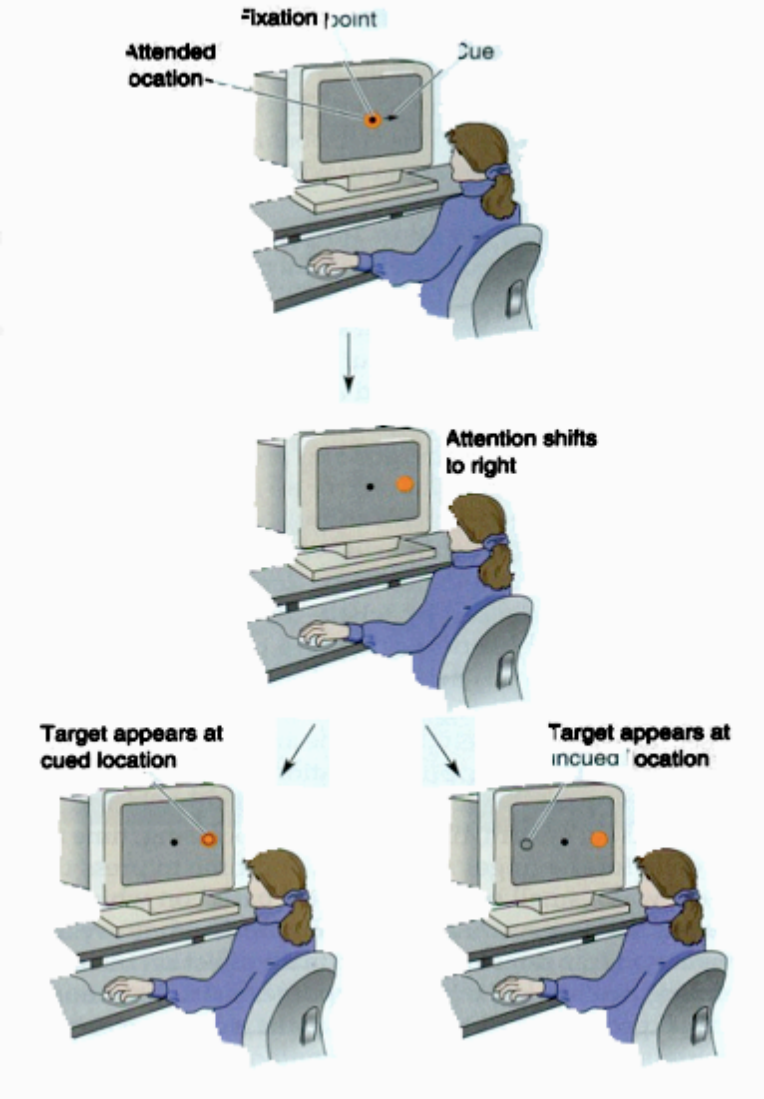
Activité unitaire d'un neurone pariétal



1°) apparition d'une cible dans le champ récepteur

2°) saccade oculaire vers cette cible

3°) apparition et saccade vers une cible hors du champ récepteur



1°) présentation d'un indice :

soit une croix centrale
soit une flèche vers la droite
soit une flèche vers la gauche

2°) 50% des cas : apparition d'un stimulus-cible (cercle)

soit congruent (du côté de la flèche)
soit incongruent (« invalide »)

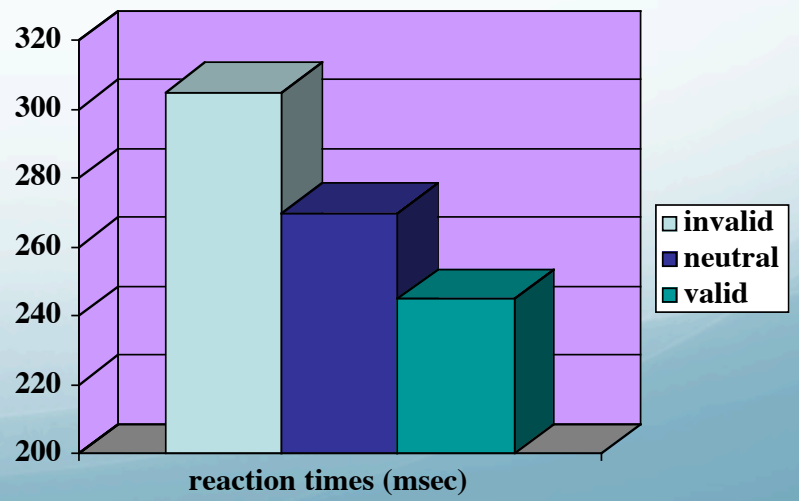
Le stimulus cible a 4 fois plus de chances d'apparaître du côté indiqué par la flèche

Résultats :

- sans indice (croix) : 60% de détection

- essais indicés : congruents : 80% de détection

incongruents : 50% de détection

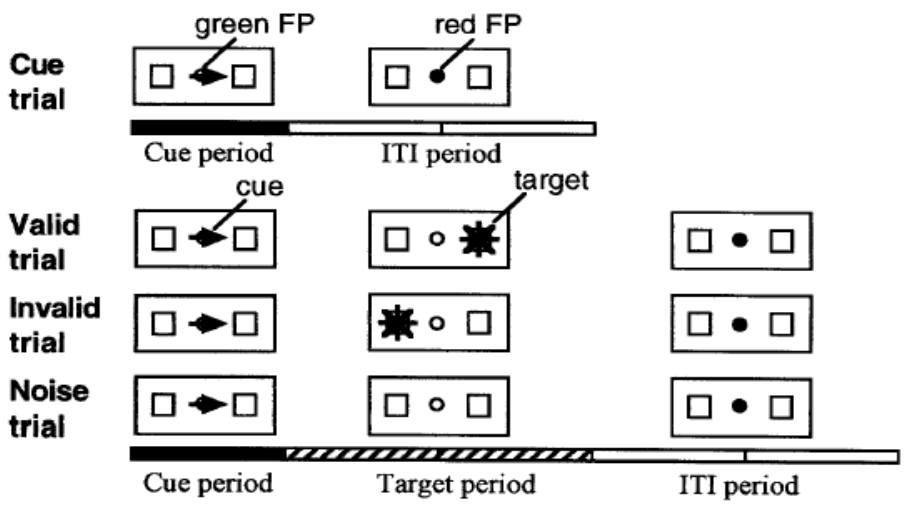


Posner, Snyder & Davidson, 1980

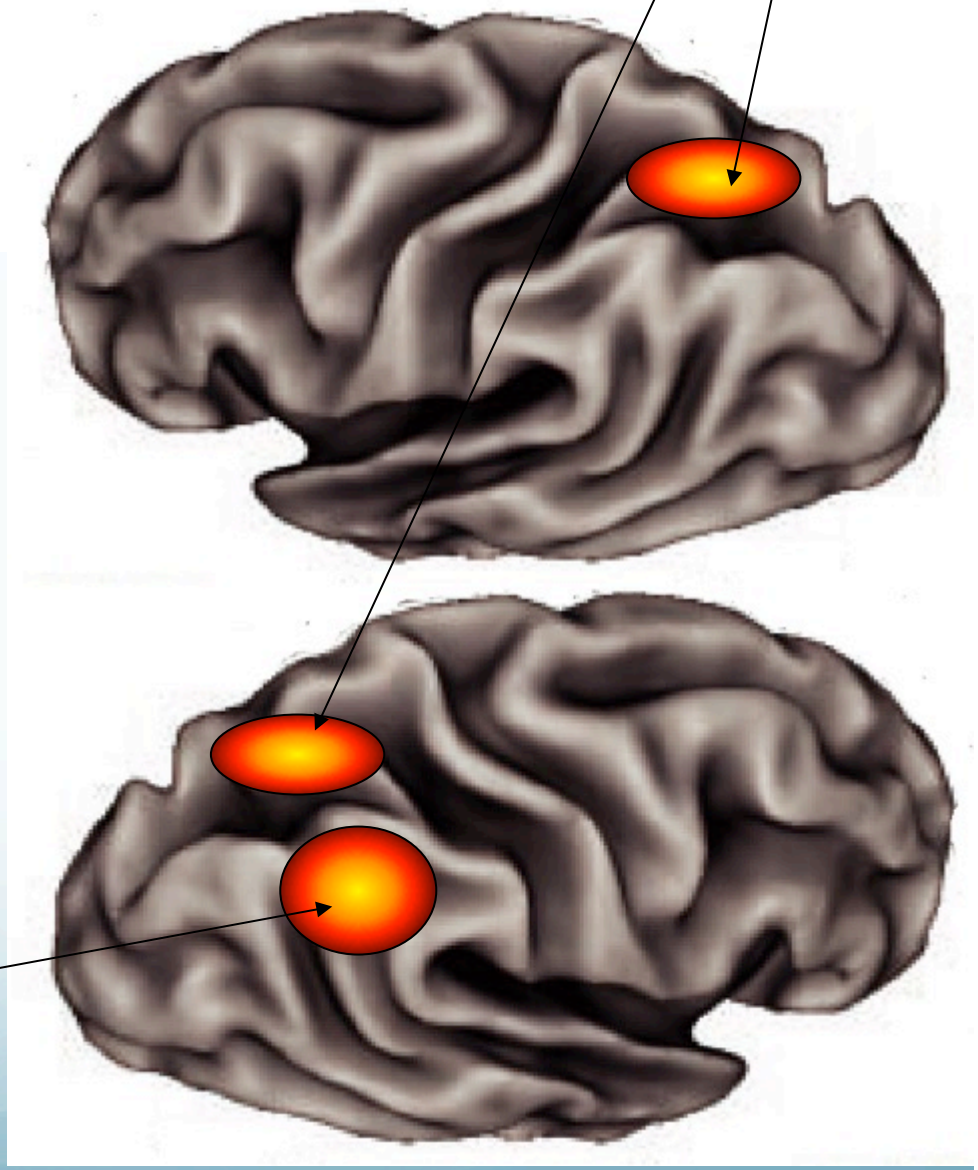
© 2000 Nature America Inc. • http://neurosci.nature.com

Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex

Maurizio Corbetta[1,2,3], J. Michelle Kincade[1,4], John M. Ollinger[2], Marc P. McAvoy[2] and Gordon L. Shulman[1]

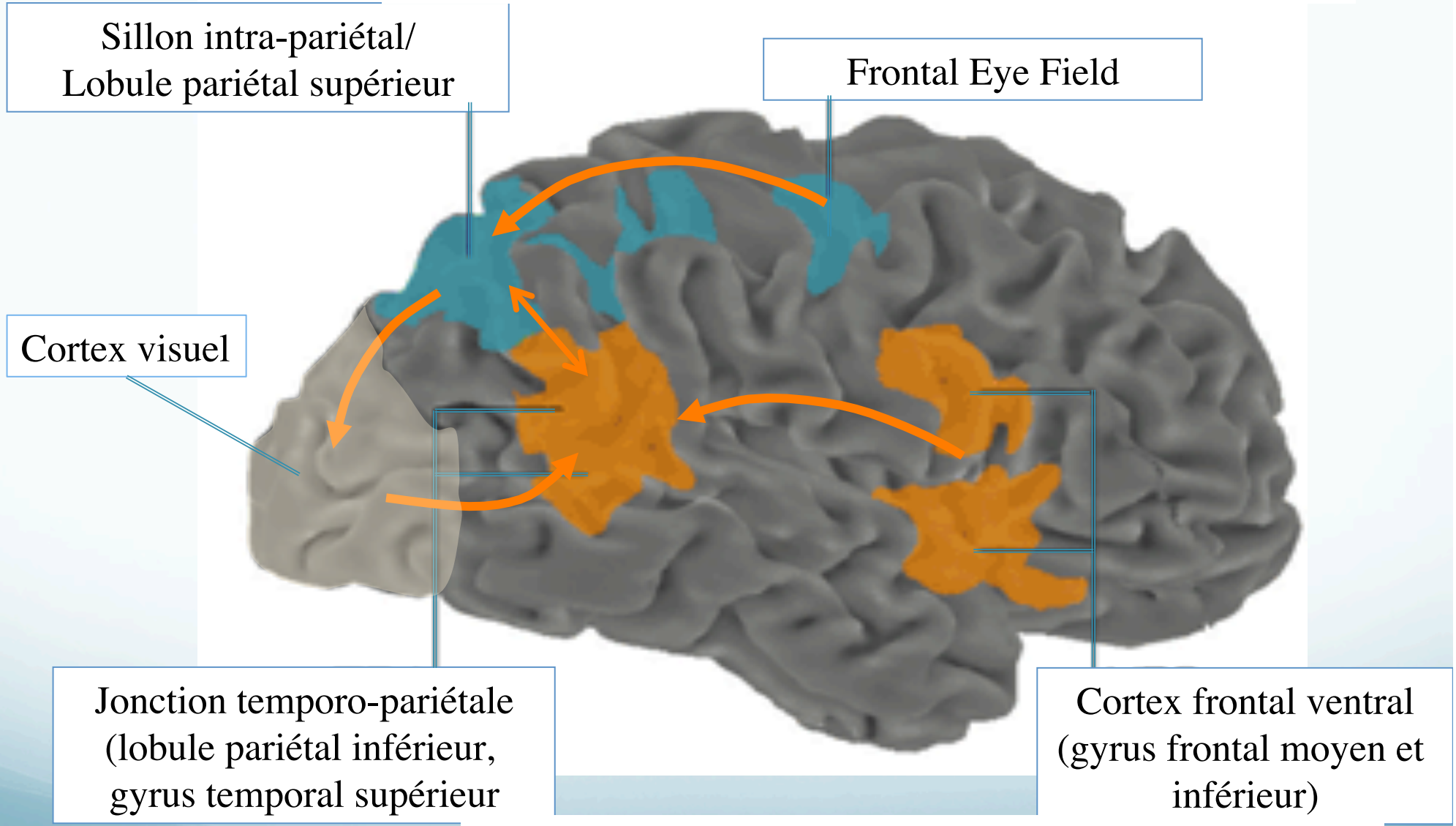


Aire pariétale supérieure bilatérale : présentation de l'indice = attention volontaire



Aire temporo-pariétale droite : essais non valides seuls = attention automatique

Réseau fronto-pariétal dorsal (bilatéral) : attention endogène; génération d'un « set attentionnel » applicable lors du traitement du stimulus dans une tâche donnée

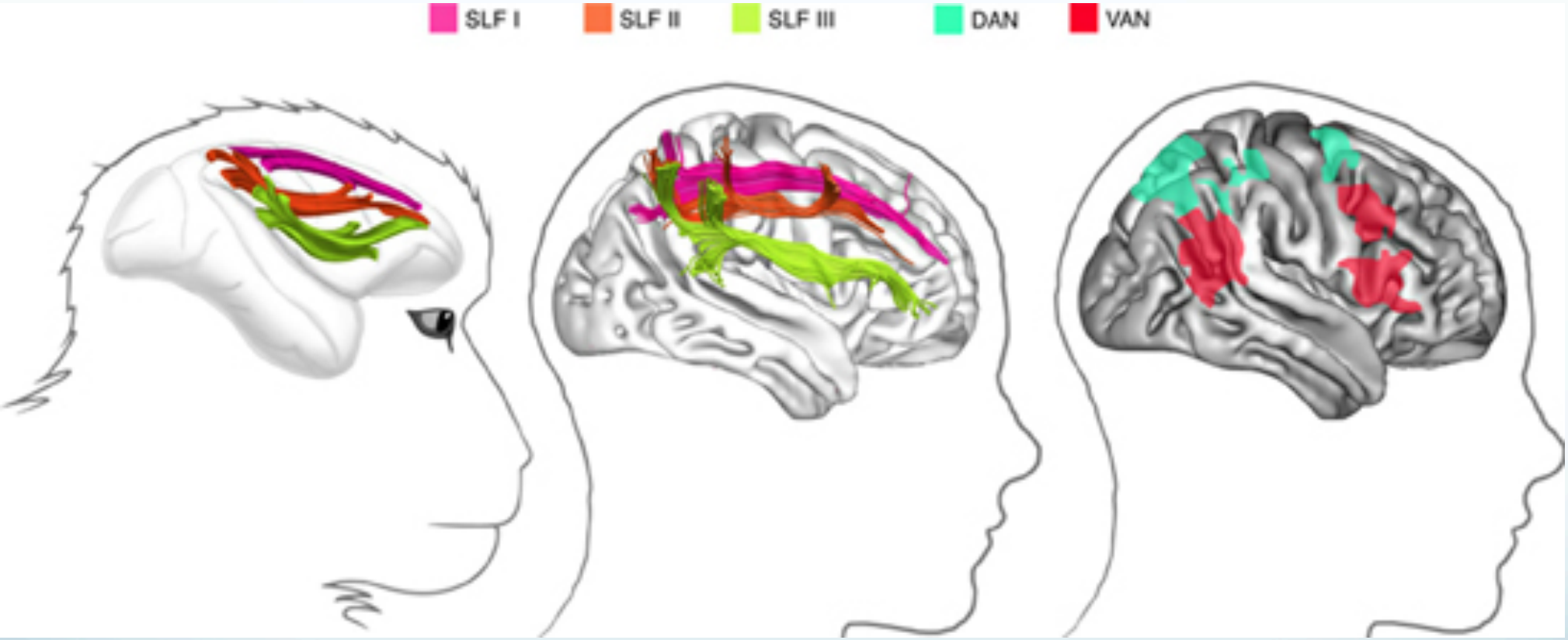


Corbetta et al., 2002

Réseau fronto-pariétal ventral (fortement latéralisé à droite) : attention exogène; détection de stimuli comportementalement pertinents. Système d'alerte pour le système dorsal.

Bilatéral et symétrique

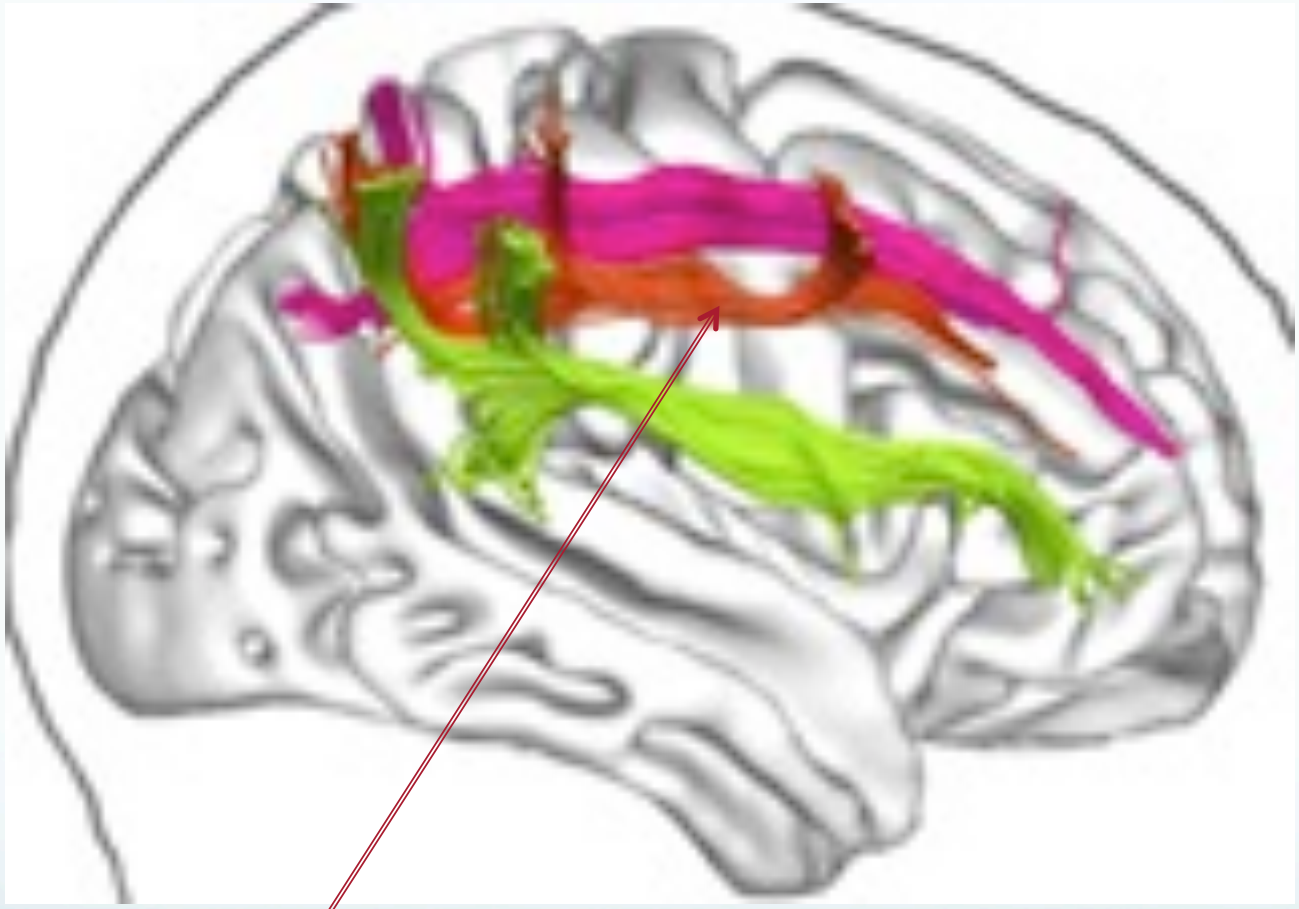
« Dorsal attentional network » : *orientation spatiale*



Fortement latéralisé à droite

« Ventral attentional network » : *détection événements motivants*

Thiebaut de Schotten, 2011



The SLF II connects the parietal component of the VAN to the prefrontal component of the DAN

ADVANCING THE NEUROSCIENCE OF ADHD

Structural Brain Imaging of Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder

Larry J. Seidman, Eve M. Valera, and Nikos Mal

Human Brain Mapping 31:904–916 (2010)

ELSEVIER
SAUNDERS

Psychiatr Clin N Am
27 (2004) 323–347

Is the ADHD Brain Wired Differently? A Review on Structural and Functional Connectivity in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Kerstin Konrad,[1,2,3]* and Simon B. Eickhoff[2,3,4]

[1]*Child Neuropsychology Section, Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital of the RWTH Aachen, Germany*
[2]*Institute of Neuroscience and Medicine (INM-2, INM-3), Research Center Juelich, Germany*
[3]*JARA – Translational Brain Medicine, Germany*
[4]*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital of the RWTH Aachen University, Germany*

Brain function and structure
attention-deficit/hyperactiv

Larry J. Seidman, PhD[a–f,*], Eve M.
George Bush, MD, M

Neuropsychopharmacology REVIEWS (2010) 35, 27
© 2010 Nature Publishing Group All rights reserved 0893-133X/10

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks

George Bush*,[1,2,3,4]

Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2006) 256 [Suppl 1]:I/32–I/41

Marc Schneider · Wolfgang Retz · Andrew Coogan · Johannes Thome · Michael Rösler

Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) – A neurological view

MENTAL RETARDATION AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES
RESEARCH REVIEWS 9: 184–195 (2003)

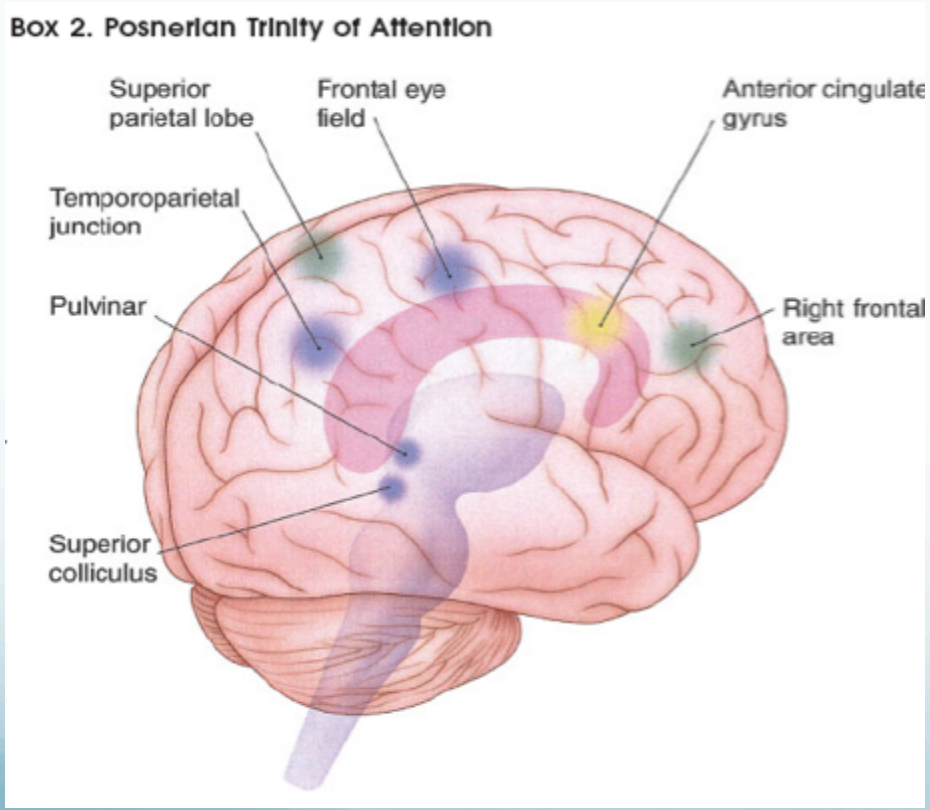
A Review of the Biological Bases of ADHD: What Have We Learned From Imaging Studies?

Sarah Durston*

Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Medical Center Utrecht, the Netherlands and Sackler Institute for Developmental Psychobiology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York

Substrat cérébral du trouble attentionnel

- Travaux de Posner et coll.



Le triple système de l'attention selon Posner : alerte, orientation, contrôle exécutif

orienting

alerting

Executive (conflict)

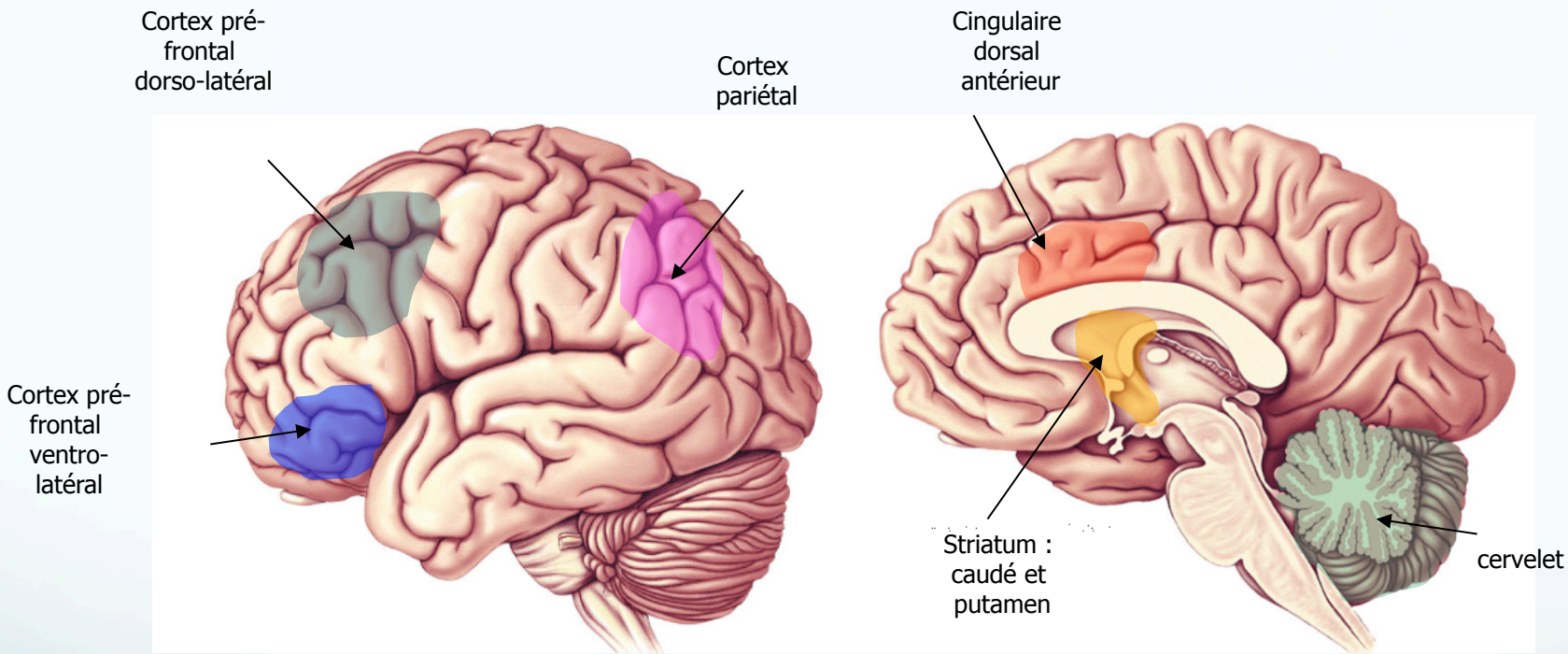
Neuropsychopharmacology REVIEWS (2010) 35, 278–300
© 2010 Nature Publishing Group All rights reserved 0893-133X/10 $32.00

www.neuropsychopharmacology.org

REVIEW

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Attention Networks

George Bush*,[1,2,3,4]



Les principales régions cérébrales dysfonctionnelles dans le TDAH (méta-analyse)

BIOL PSYCHIATRY
1999;45:1542–1552

Anterior Cingulate Cortex Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Revealed by fMRI and the Counting Stroop

George Bush, Jean A. Frazier, Scott L. Rauch, Larry J. Seidman, Paul J. Whalen, Michael A. Jenike, Bruce R. Rosen, and Joseph Biederman

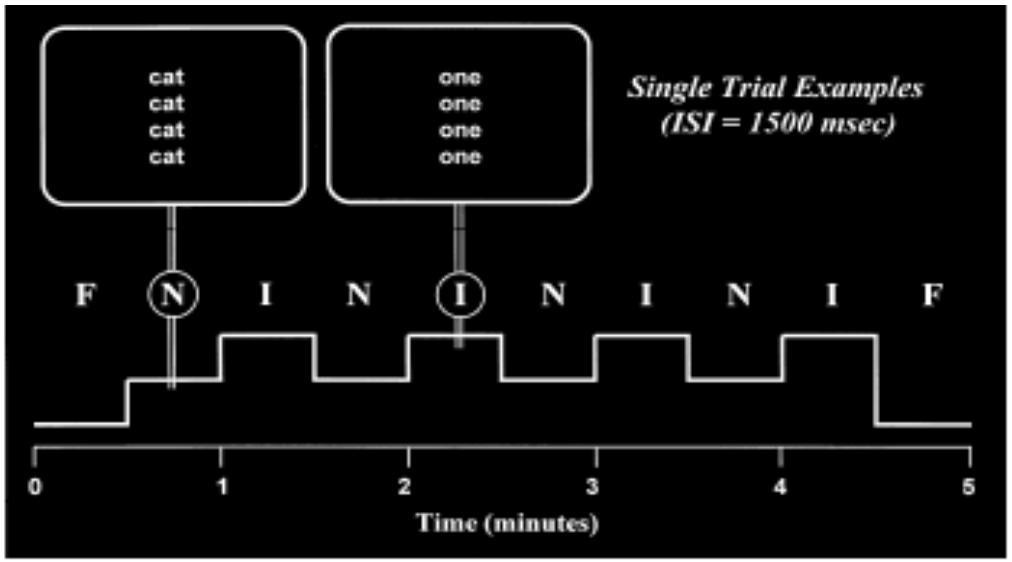
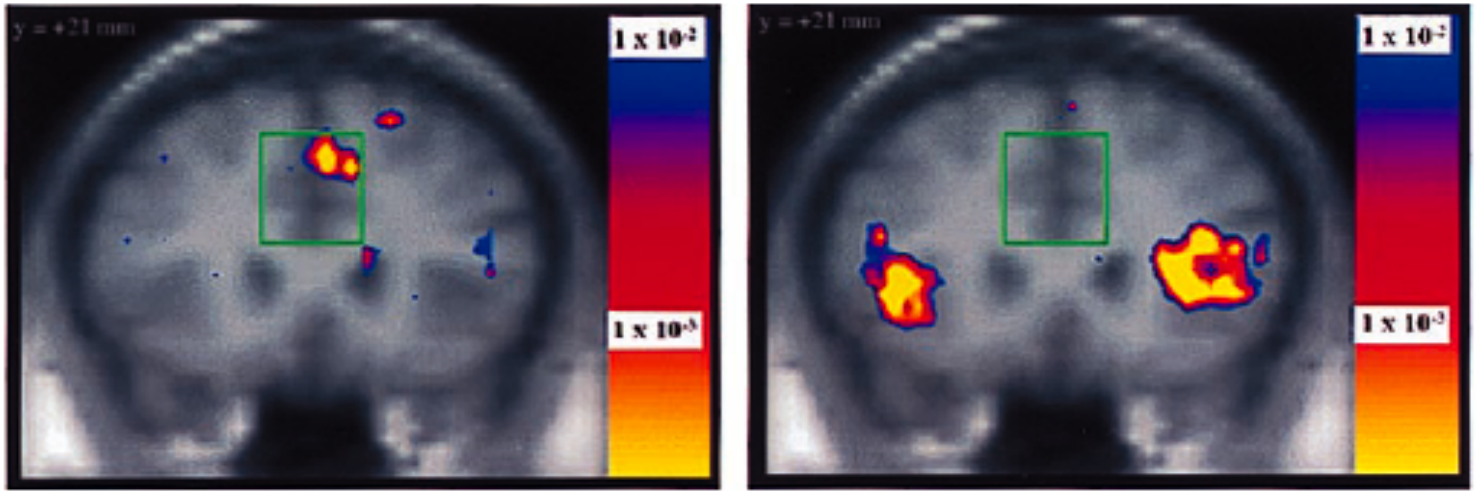
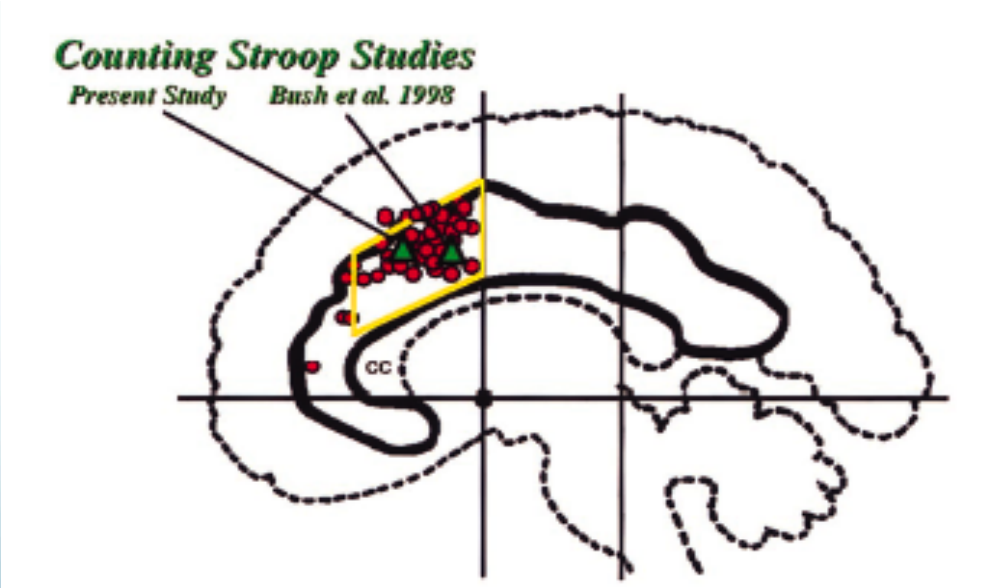


Figure 1. The Counting Stroop task: trial examples and block design. The top portion of this combination figure depicts examples of single trials for the two types of stimuli. Subjects were told that they would see sets of one to four identical words appear on the screen, and were instructed to report, via button-press, the number of words in each set, regardless of word meaning. During "neutral" trials, common animal names (dog, cat, bird, or mouse) were used. During "interference" blocks, the words consisted of number names (one, two, three, or four).

Normal Controls ADHD

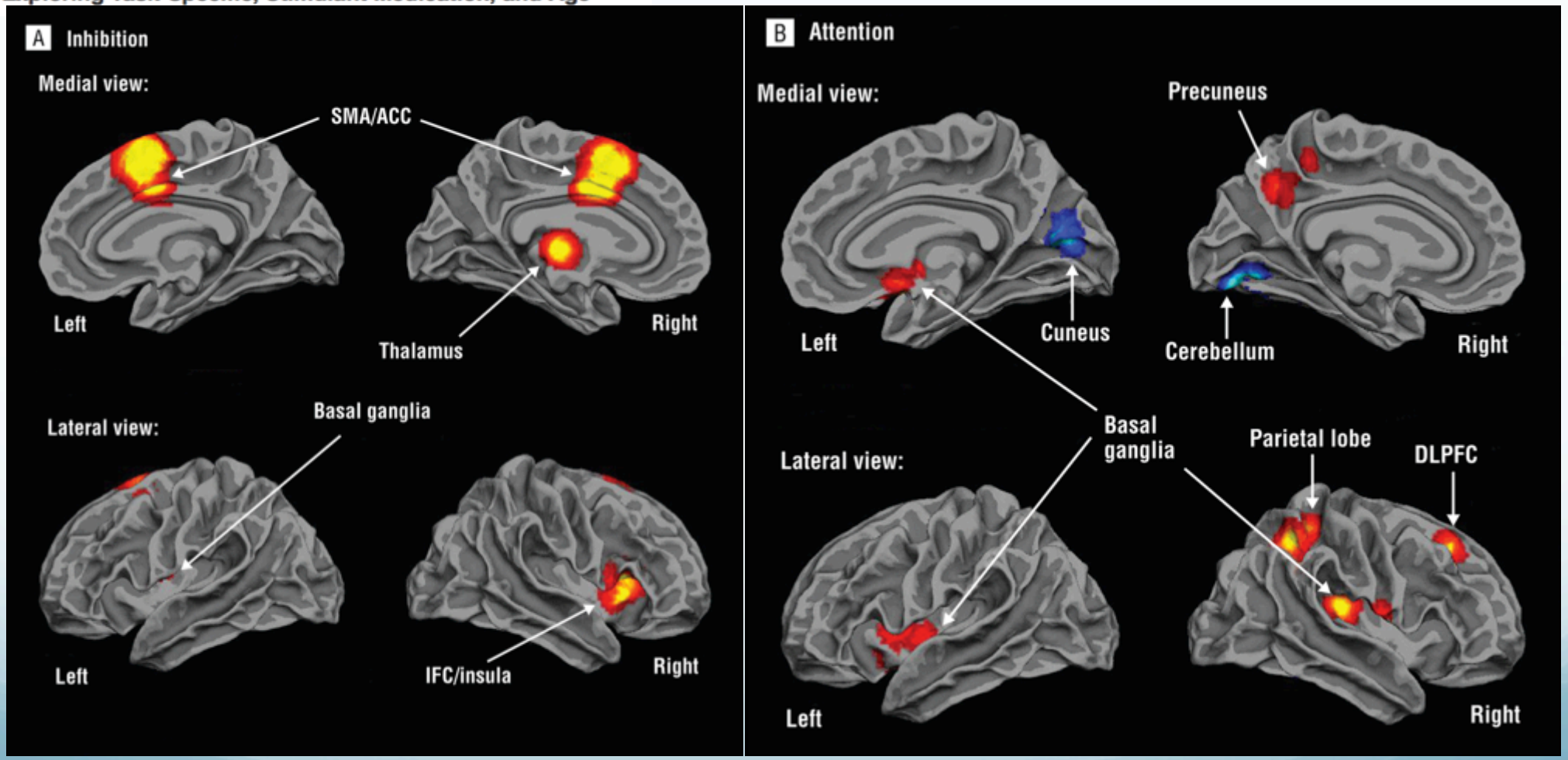




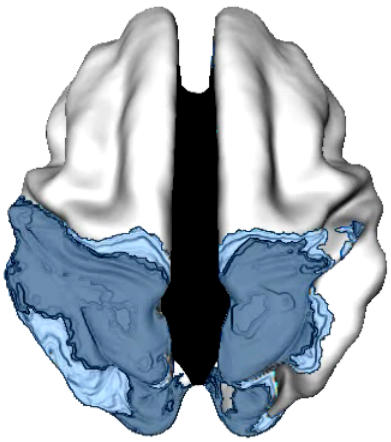
JAMA Psychiatry
Formerly Archives of General Psychiatry

Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder
Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age

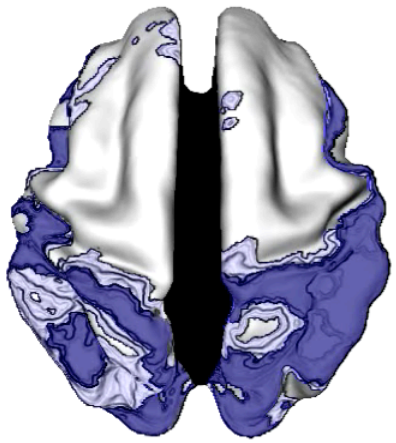
Twenty-one data sets were included for inhibition (287 patients with ADHD and 320 control subjects), and 13 data sets were included for attention (171 patients with ADHD and 178 control subjects).



AGE: 5

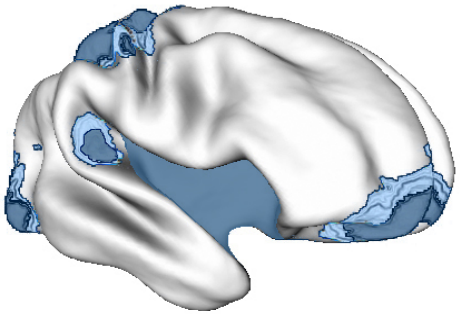


ADHD

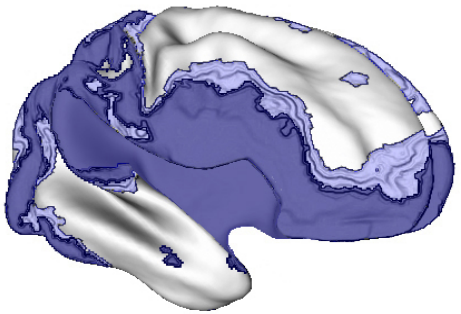


TYPICALLY DEVELOPING CONTROLS

AGE: 6



ADHD



TYPICALLY DEVELOPING CONTROLS

BMC Psychiatry

BioMed Central

Research article

Open Access

Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis

Ian Ellison-Wright*[1,3], Zoë Ellison-Wright[2] and Ed Bullmore[3]

Address: [1]Avon and Wiltshire Mental Health Partnership NHS Trust, Salisbury, UK, [2]Child and Adolescent Mental Health Service, Dorset County Hospital NHS Foundation Trust, Dorchester, UK and [3]Brain Mapping Unit, University of Cambridge, Cambridge, UK

Email: Ian Ellison-Wright* - ian.ew@inbox.com; Zoë Ellison-Wright - zoe.ellison-wright@dchft.nhs.uk; Ed Bullmore - etb23@cam.ac.uk

* Corresponding author

Published: 30 June 2008

Received: 7 May 2008

Méta-analyse de 7 études de la substance grise (143 témoins vs 114 patients TDAH) : seule significativité = putamen/pallidum droit

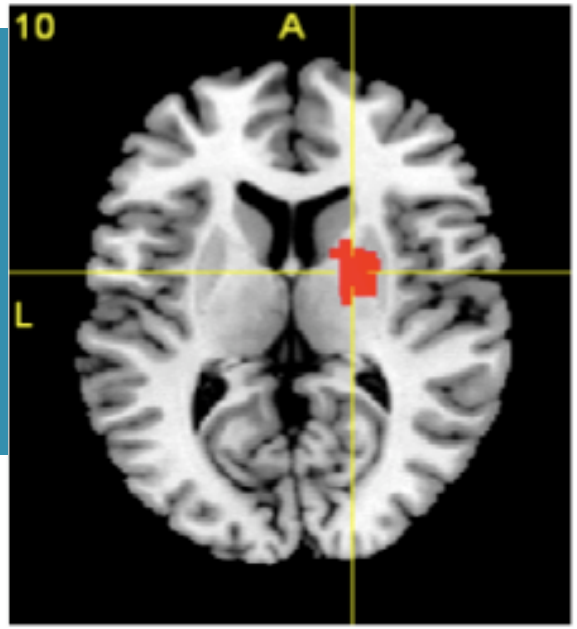


Figure 1
Gray Matter Decreases in ADHD. A transverse section at Talairach space level z = 10 showing gray matter reduction in ADHD in the right putamen/globus pallidus region, displayed on a template brain. The right side of the section represents the right side of the brain. Significant clusters were thresholded with a false discovery rate (FDR) at $P < 0.05$.

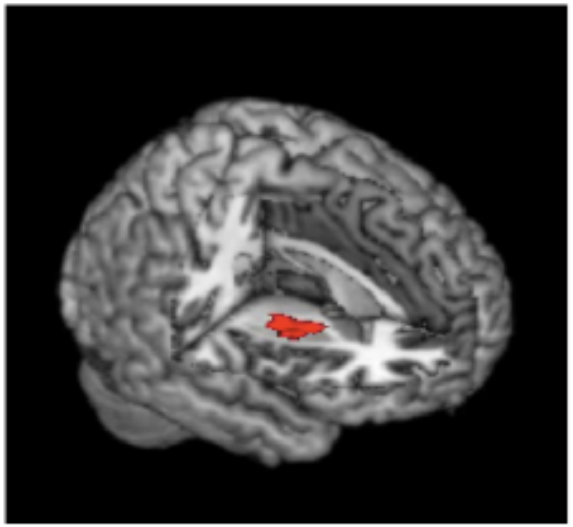


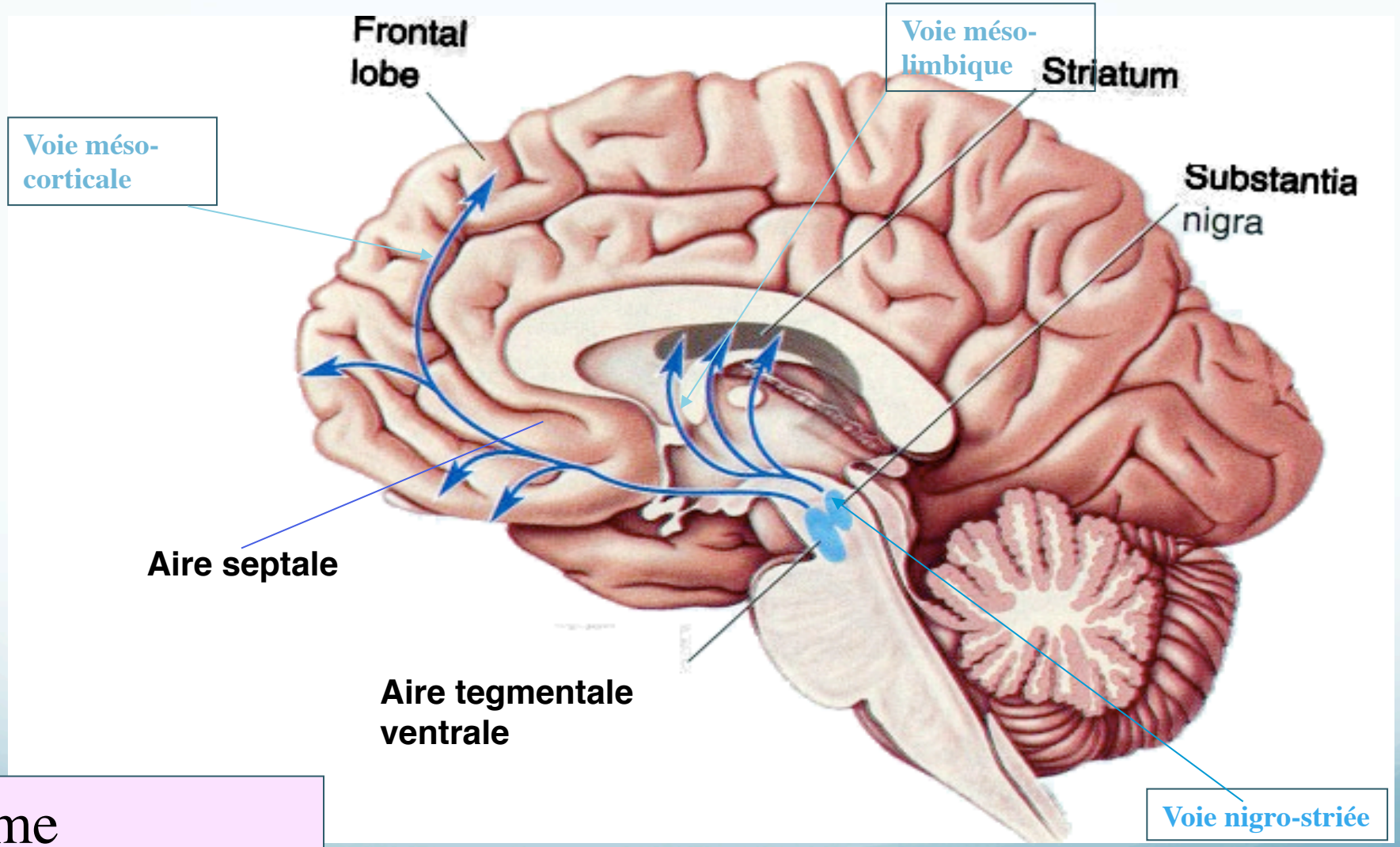
Figure 2
Gray Matter Decreases in ADHD. Gray matter signal decrease in ADHD in the right putamen/globus pallidus region, displayed on a three-dimensional rendered brain with right frontal lobe removed.

ADHD had more lesions localized in the right putamen [23]. Another study of ADHD symptoms in twenty-five children with focal stroke lesions found that the symptoms were most commonly associated with lesions of the

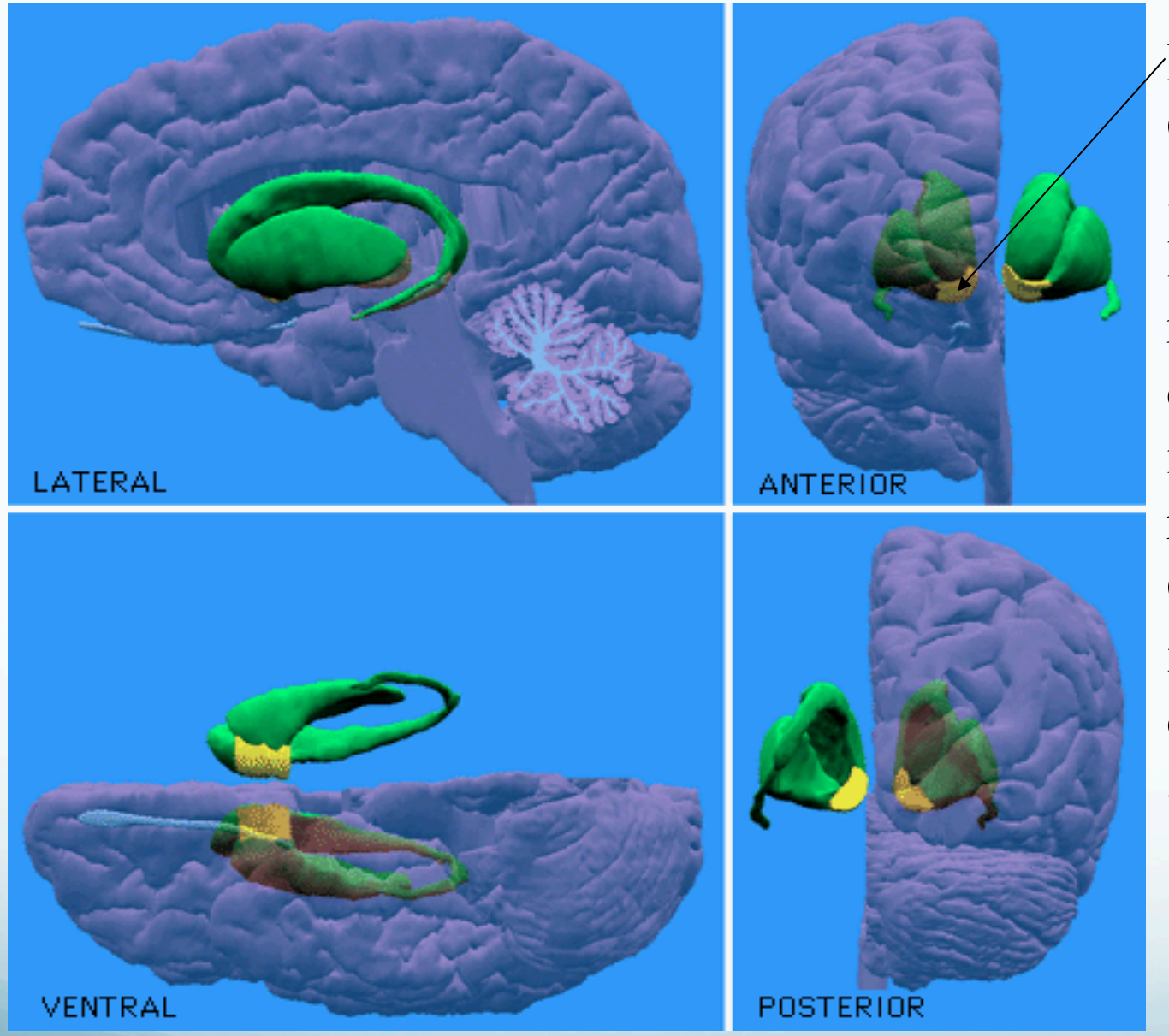
II/ Le modèle alternatif

= défaut des systèmes de la récompense (Sonuga-Barke)
Imagerie fonctionnelle dans des protocoles de récompense

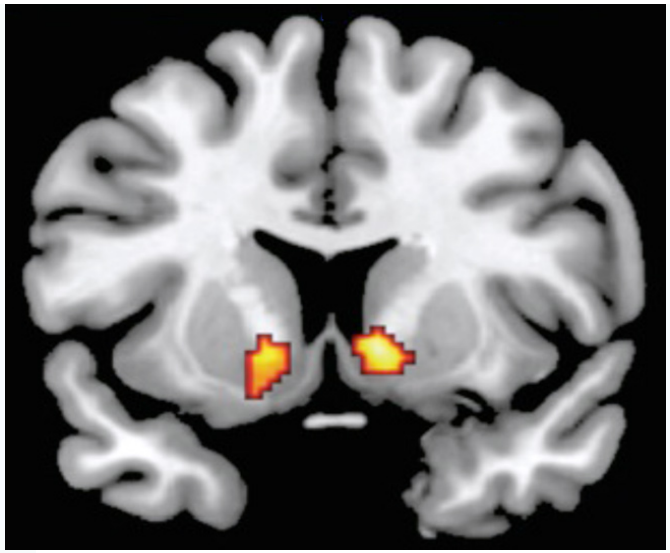
→ Dysfonctionnement des circuits cortico-striés



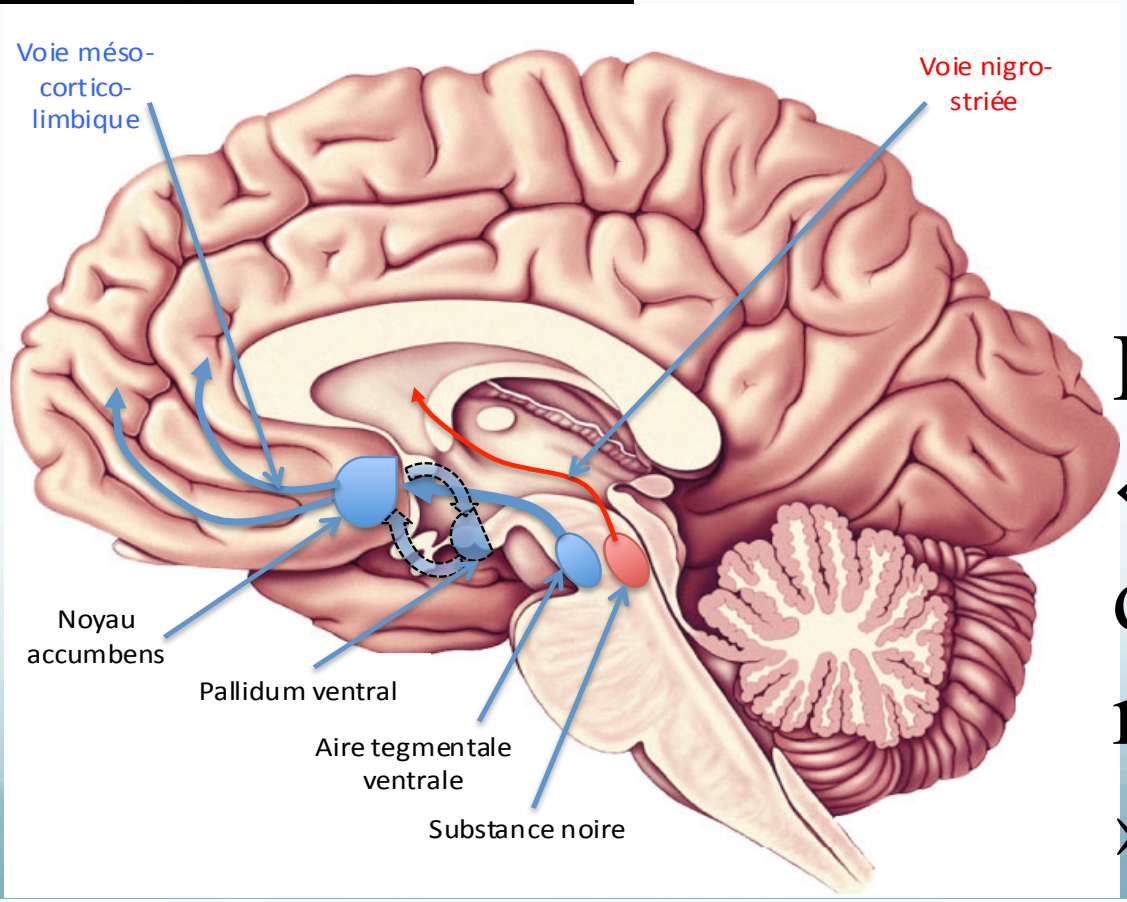
Système dopaminergique



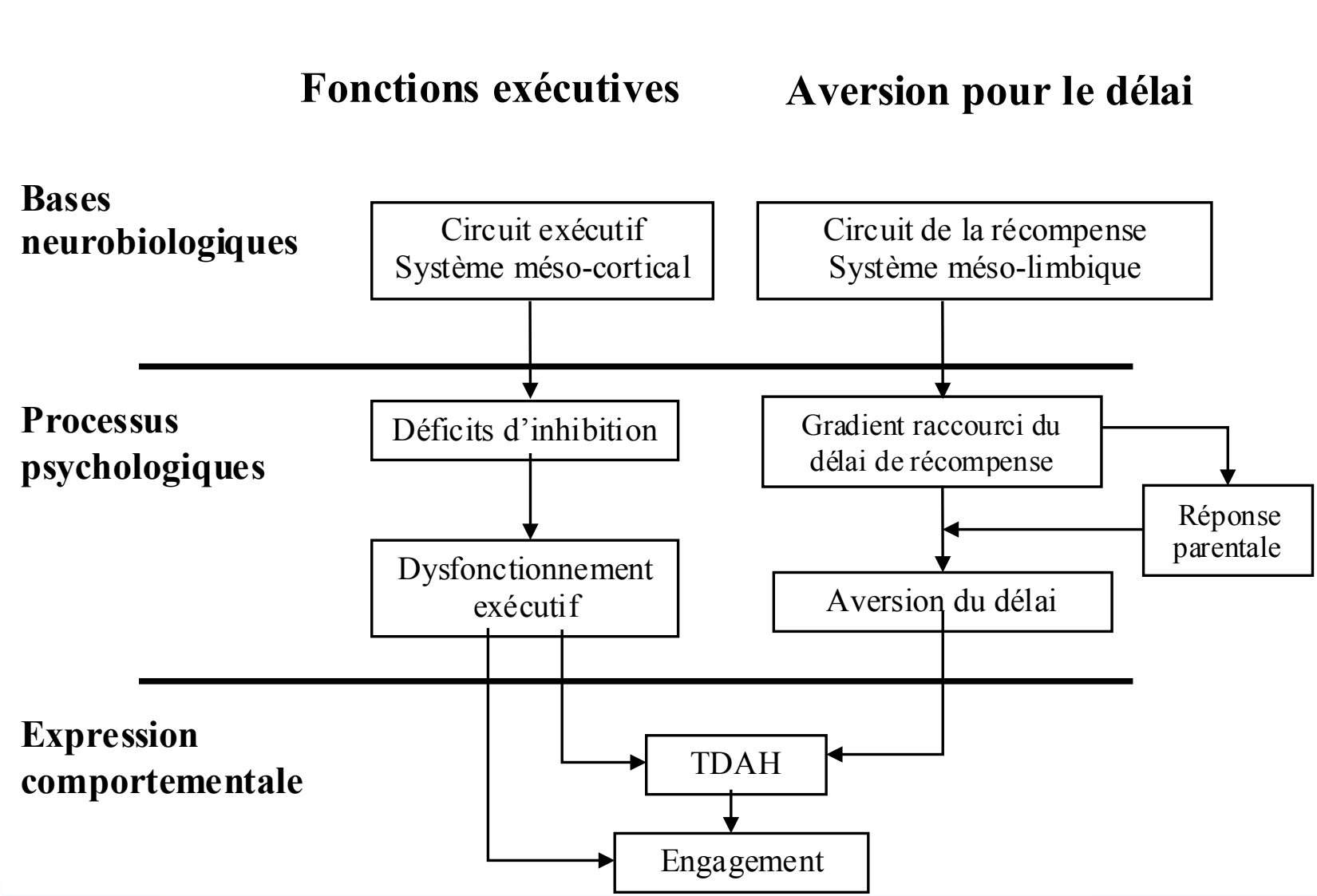
Noyau accumbens
Chez l'animal : en activité lors de l'anticipation d'une récompense, l' évaluation de la magnitude d'une récompense
Chez l'homme impliqué dans les conduites à risque et addictives



Noyau accumbens activé lors d'une tâche de gambling en IRM fonctionnelle



Le « système de la récompense »



Physiopathologie du TDAH (D'après Sonuga-Barke, 2002, 2003)

Le TDAH lié à une anomalie neurologique du système de la motivation

PsychoMédia - Publié le 09 septembre 2009

L'inattention associée au trouble déficit d'attention et hyperactivité (TDAH) pourrait s'expliquer en partie par la sous-stimulation des centres du cerveau dits de la récompense, impliqués dans la motivation, selon une étude publiée dans le Journal of the American Medical Association.

Les chercheurs ont comparé des images cérébrales de 53 adultes atteints du TDAH, ne prenant pas de médicaments, et 44 personnes n'ayant pas le TDAH.

Les personnes ayant le TDAH présentaient de faibles niveaux de certains récepteurs du neurotransmetteur dopamine dans le mésencéphale et le noyau accumbens, des régions clés du circuit dopaminergique de la récompense, ont constaté Nora D. Volkow du National Institute on Drug Abuse (États-Unis) et ses collègues. De bas niveaux des récepteurs de la dopamine étaient associés avec des résultats plus faibles à des tests d'attention.

"Cela peut expliquer pourquoi les déficits d'attention des personnes atteintes du TDAH sont plus importants dans des tâches qui sont considérées comme ennuyantes, répétitives et inintéressantes ainsi qu'expliquer la propension aux complications telles que la toxicomanie et l'obésité (la dopamine étant impliquée dans les addictions)", écrivent les auteurs.

1084 JAMA, September 9, 2009—Vol 302, No. 10 (Reprinted)

PRELIMINARY COMMUNICATION

Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD

Clinical Implications

Nora D. Volkow, MD
Gene-Jack Wang, MD
Scott H. Kollins, PhD
Tim L. Wigal, PhD
Jeffrey H. Newcorn, MD
Frank Telang, MD
Joanna S. Fowler, PhD
Wei Zhu, PhD
Jean Logan, PhD

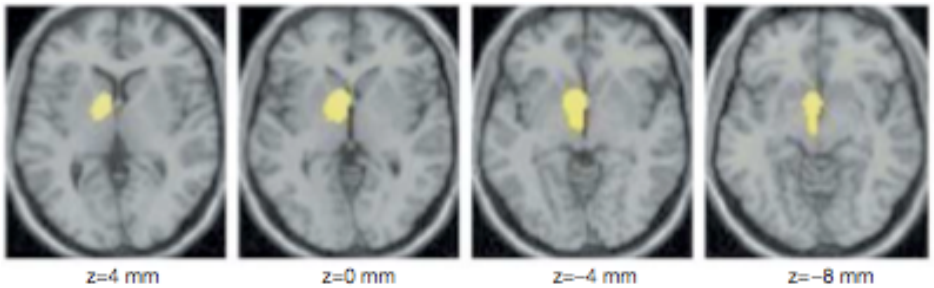
Context Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)—characterized by symptoms of inattention and hyperactivity-impulsivity—is the most prevalent childhood psychiatric disorder that frequently persists into adulthood, and there is increasing evidence of reward-motivation deficits in this disorder.

Objective To evaluate biological bases that might underlie a reward/motivation deficit by imaging key components of the brain dopamine reward pathway (mesoaccumbens).

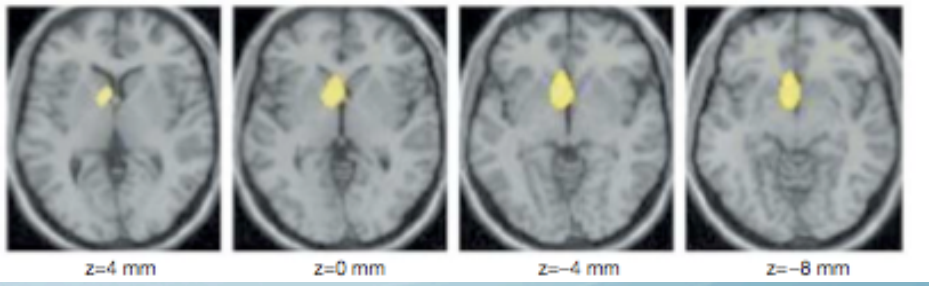
Design, Setting, and Participants We used positron emission tomography to measure dopamine synaptic markers (transporters and D_2/D_3 receptors) in 53 nonmedicated adults with ADHD and 44 healthy controls between 2001-2009 at Brookhaven National Laboratory.

Main Outcome Measures We measured specific binding of positron emission tomographic radioligands for dopamine transporters (DAT) using [^{11}C]cocaine and for D_2/D_3 receptors using [^{11}C]raclopride, quantified as binding potential (distribution volume ratio −1).

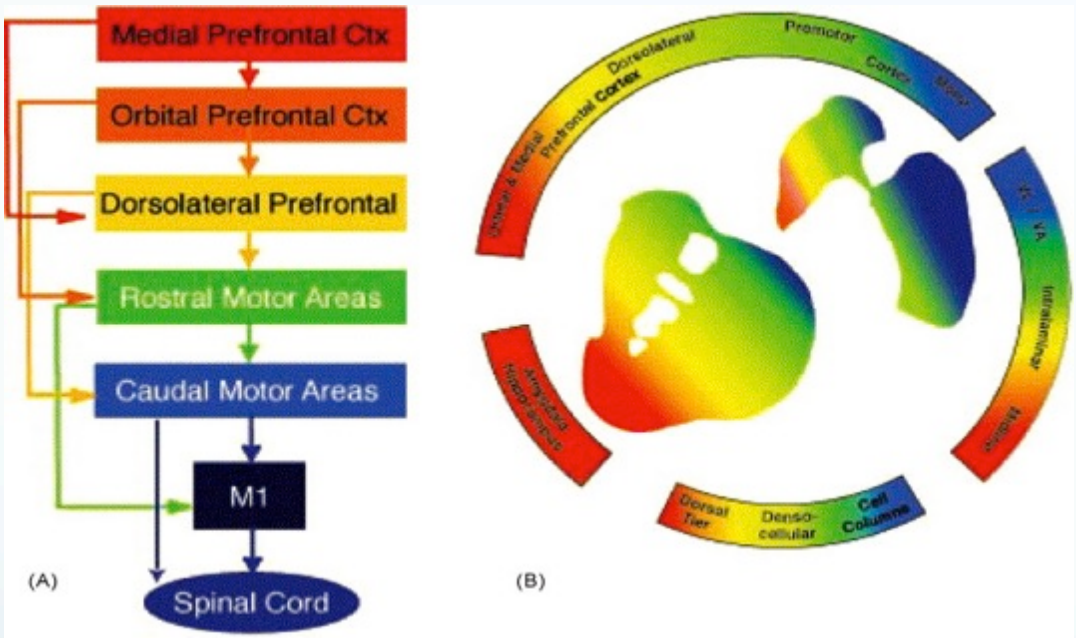
Results For both ligands, statistical parametric mapping showed that specific binding was lower in ADHD than in controls (threshold for significance set at $P < .005$) in regions

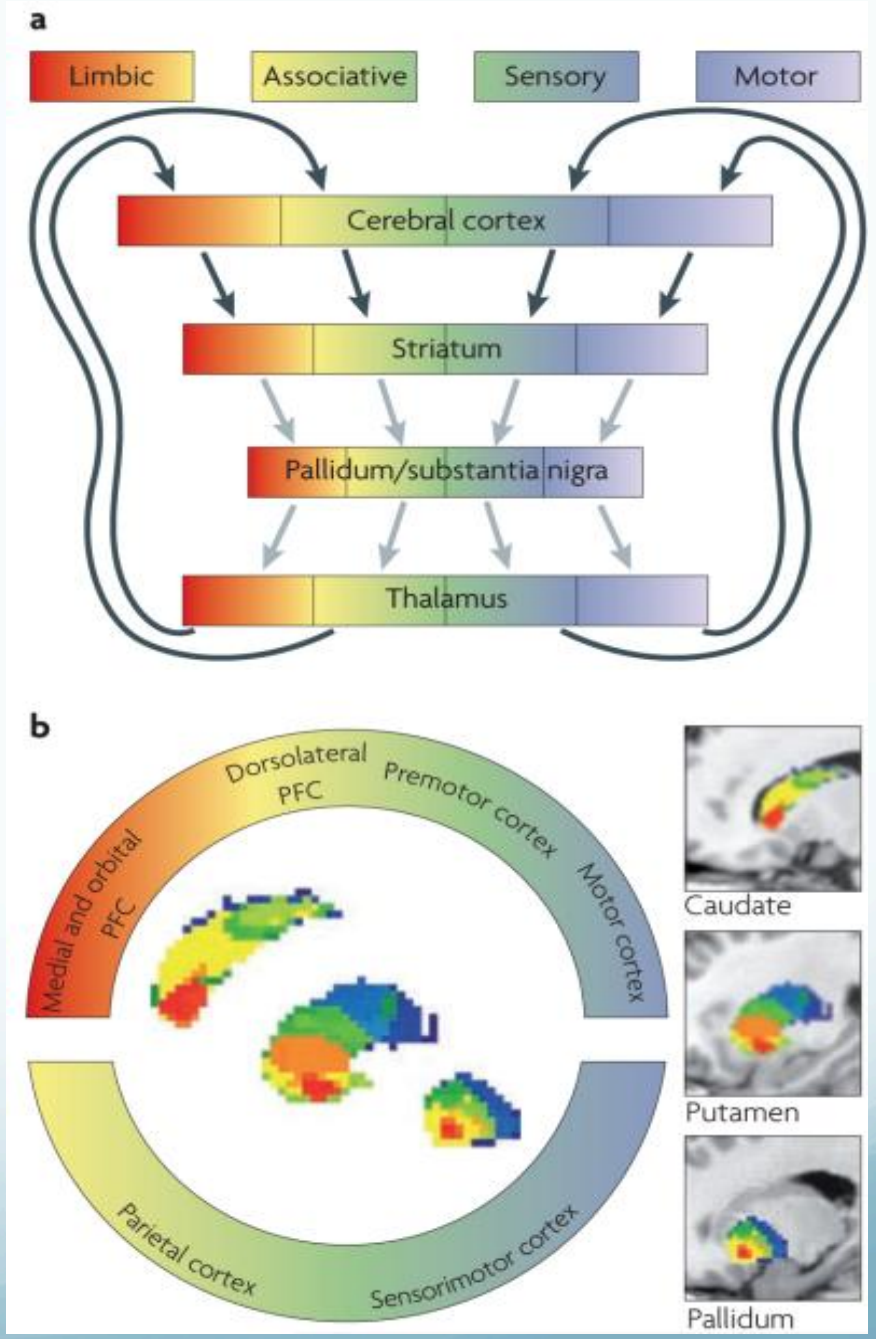


Dopamine D 2/D3 receptor availability



Dopamine transporter availability





Haber, S.N. (2003) The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. J. Chem. Neuroanat. 26, 317–330

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Home | Current Issue | All Issues | Topics | About | Residents' Journal | AJP in Advance

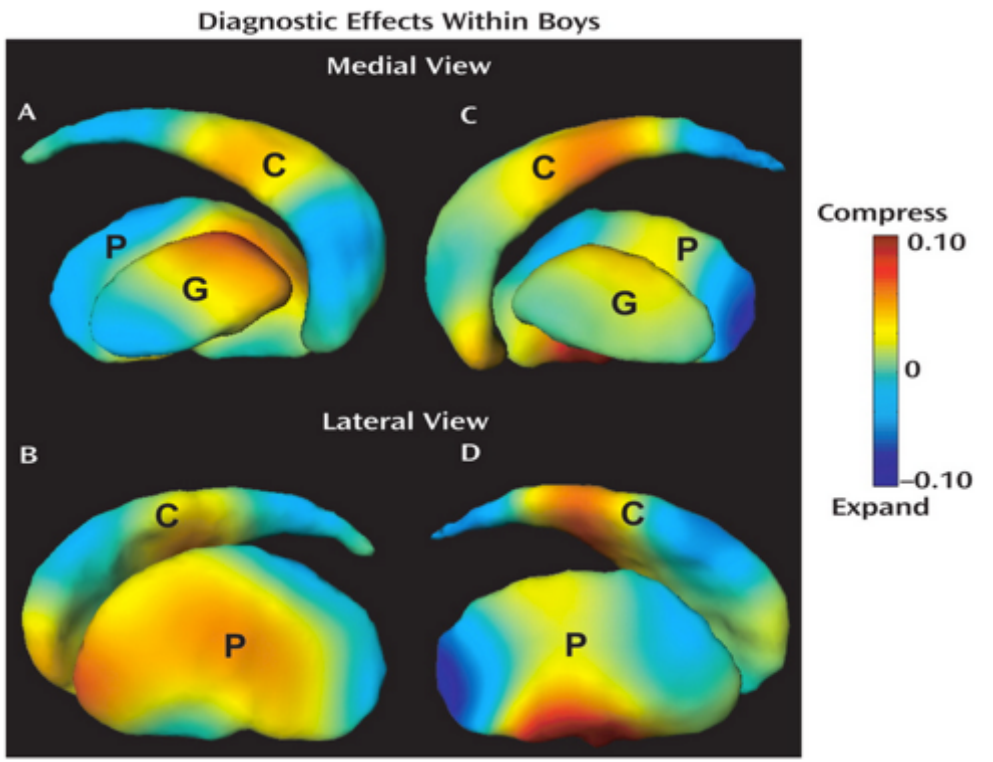
The American Journal of Psychiatry, VOL. 166, No. 1

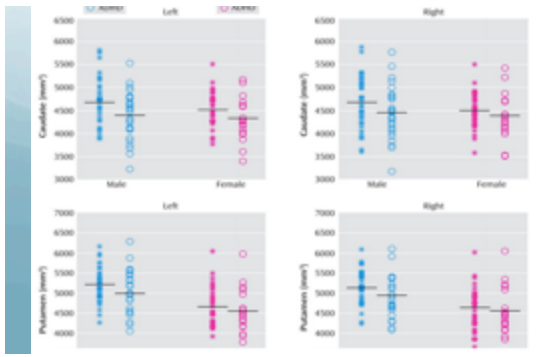
ARTICLE | January 01, 2009

Basal Ganglia Volume and Shape in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Angi Qiu, Ph.D.; Deana Crocetti, B.S.; Marcy Adler, B.A.; E. Mark Mahone, Ph.D.; Martha B. Denckla, M.D.; Michael I. Miller, Ph.D.; Stewart H. Mostofsky, M.D.

Am J Psychiatry 2009;166:74-82. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08030426





ELSEVIER

Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry

Volume 53, Issue 7, July 2014, Pages 780–789.e11

New research

Mapping the Development of the Basal Ganglia in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

Philip Shaw, MD, PhD[a], Pietro De Rossi, MD[b], Bethany Watson, BA[a], Amy Wharton, BA[a], Deanna Greenstein, PhD[c], Armin Raznahan, MD, PhD[c], Wendy Sharp, MSW[d], Jason P. Lerch, PhD[e], M. Mallar Chakravarty, PhD[f]

In the **ventral striatal surfaces**, there was a diagnostic difference in developmental trajectories ($t = 5.6$, $p < .0001$). Here, the typically developing group showed **surface area expansion with age** (estimated rate of increase of 0.54 mm^2 per year, standard error [SE] 0.29 mm^2 per year), whereas **the ADHD group showed progressive contraction** (decrease of 1.75 mm^2 per year, SE 0.28 mm^2 per year). The ADHD group also showed significant**, fixed surface area reductions in dorsal striatal** regions, which were detected in childhood at study entry and persisted into adolescence.

Brief Reports

Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

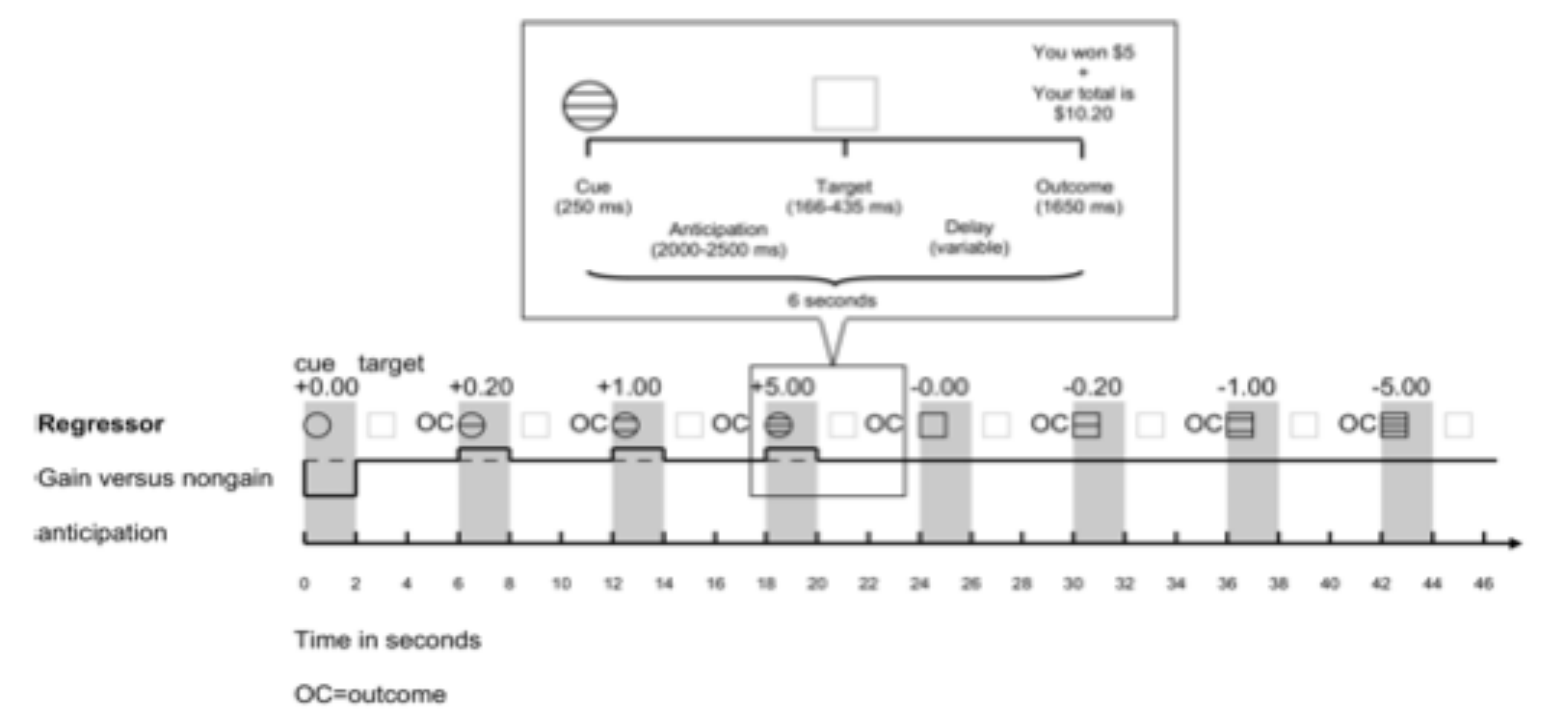
Anouk Scheres, Michael P. Milham, Brian Knutson, and Francisco Xavier Castellanos

Background: Although abnormalities in reward processing have been proposed to underlie attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), this link has not been tested explicitly with neural probes.

Methods: This hypothesis was tested by using fMRI to compare neural activity within the striatum in individuals with ADHD and healthy controls during a reward-anticipation task that has been shown previously to produce reliable increases in ventral striatum activity in healthy adults and healthy adolescents. Eleven adolescents with ADHD (5 off medication and 6 medication-naïve) and 11 healthy controls (ages 12–17 y) were included. Groups were matched for age, gender, and intelligence quotient.

Results: We found reduced ventral striatal activation in adolescents with ADHD during reward anticipation, relative to healthy controls. Moreover, ventral striatal activation was negatively correlated with parent-rated hyperactive/impulsive symptoms across the entire sample.

Conclusions: These findings provide neural evidence that symptoms of ADHD, and impulsivity or hyperactivity in particular, may involve diminished reward anticipation, in addition to commonly observed executive dysfunction.



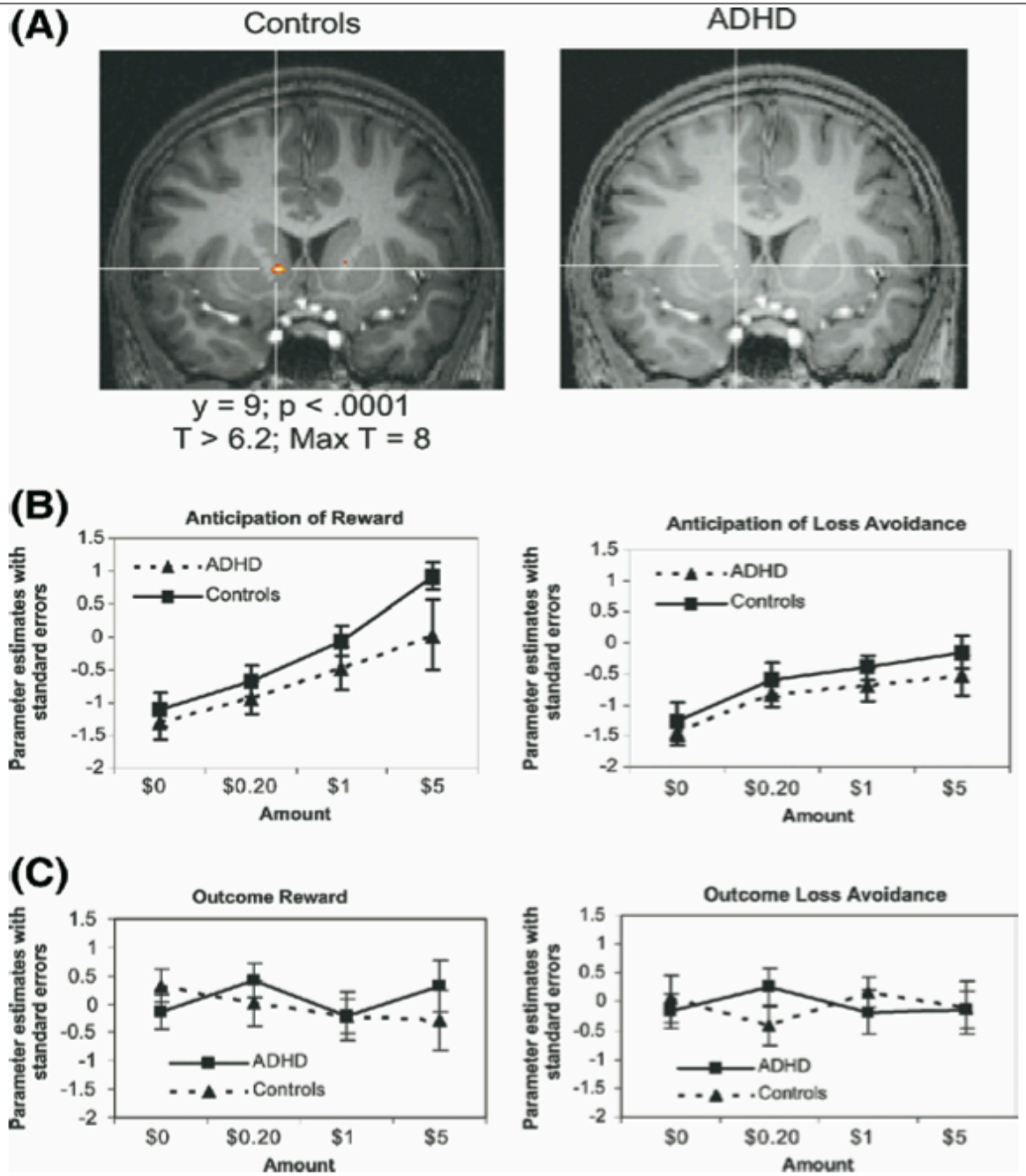


Figure 2. Impact of reward anticipation and outcome on ventral striatum (VS) activity.

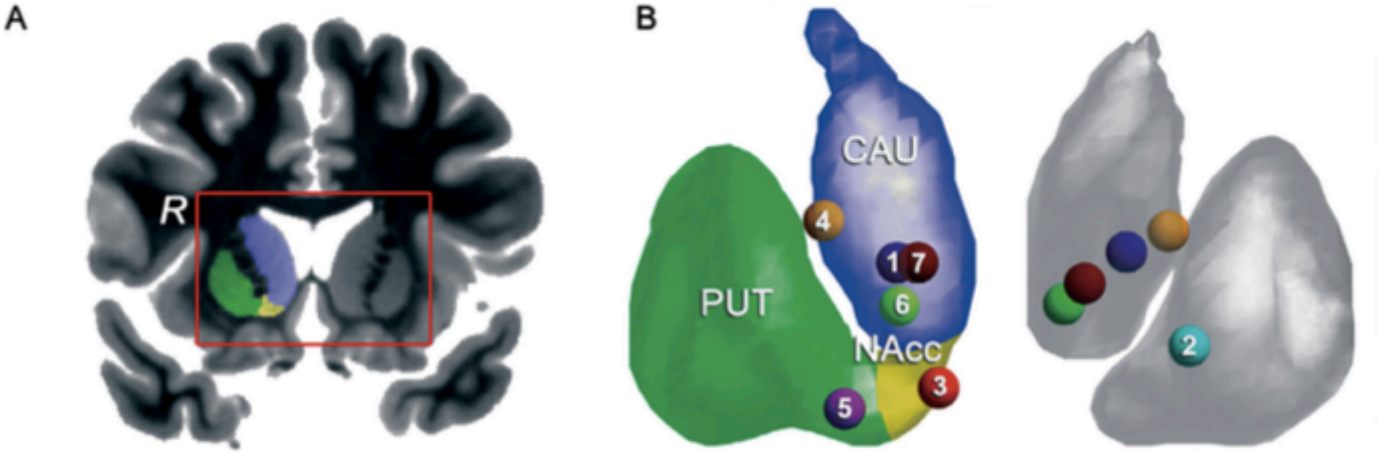
TDAH : hypoactivation du striatum ventral lors de l'anticipation de la récompense

Review

Ventral–striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature

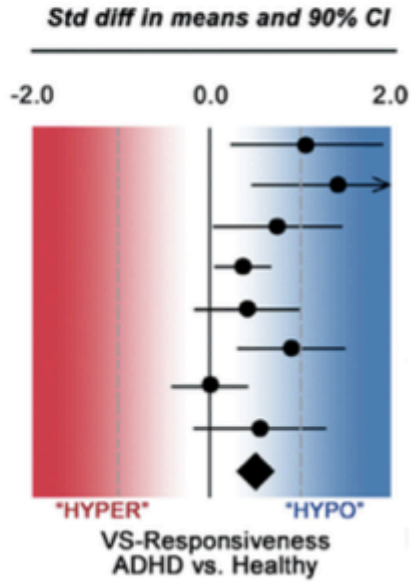
Michael M. Plichta [a,*], Anouk Scheres [b]

[a] Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and
Germany
[b] Developmental Psychology, Behavioural Science Institute, Radbo



C

Study	Year		Std diff in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	z-value	Total N
			Statistics for each study						
Scheres	2007	1	1.060	0.519	0.270	0.205	1.914	2.041	22
Ströhle	2008	2	1.438	0.597	0.357	0.455	2.420	2.407	20
Plichta	2009	3	0.746	0.445	0.198	0.014	1.478	1.677	26
Hoogman	2011	4	0.368	0.202	0.041	0.035	0.701	1.819	104
Stoy	2011	5	0.418	0.361	0.130	-0.176	1.012	1.157	35
Camona	2012	6	0.906	0.371	0.138	0.296	1.517	2.442	38
Paloyelis[a]	2012	⊘	0.000	0.267	0.071	-0.440	0.440	0.000	59
Edel[b]	2013	7	0.563	0.468	0.220	-0.208	1.333	1.224	36
OVERALL			0.476	0.120	0.014	0.279	0.673	3.974	340



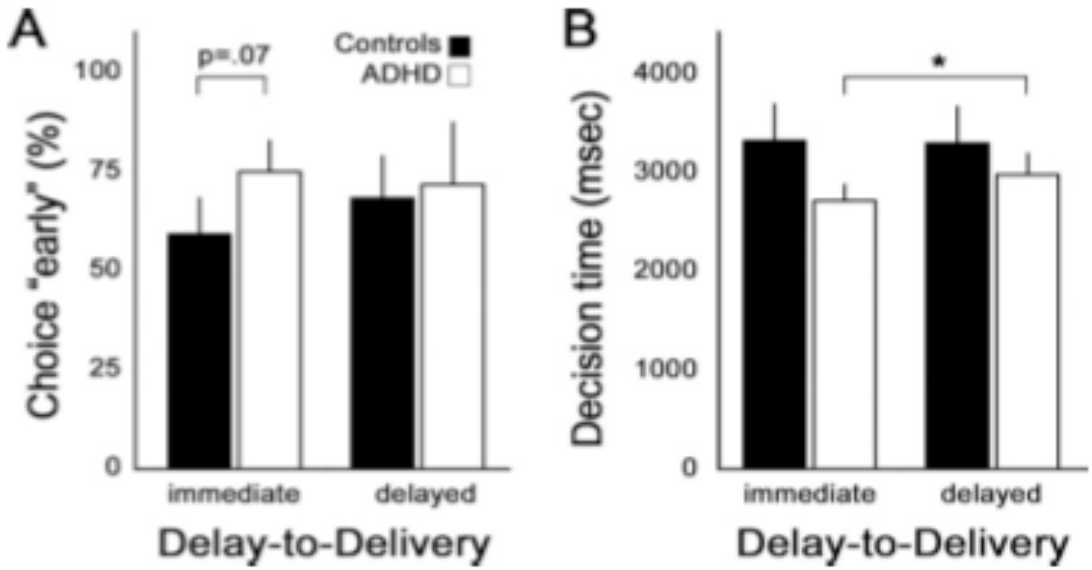
Neural Hyporesponsiveness and Hyperresponsiveness During Immediate and Delayed Reward Processing in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder

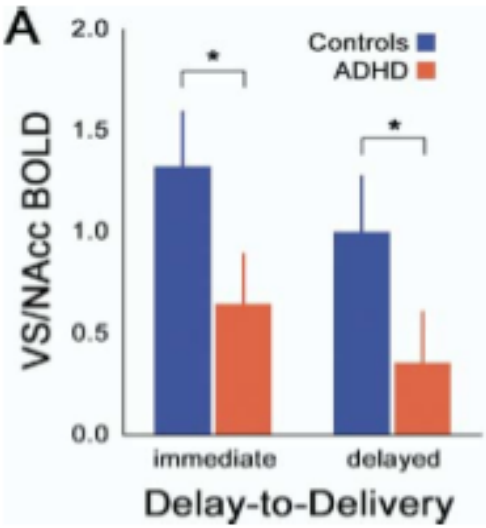
BIOL PSYCHIATRY 2009;65:7–14
© 2009 Society of Biological Psychiatry

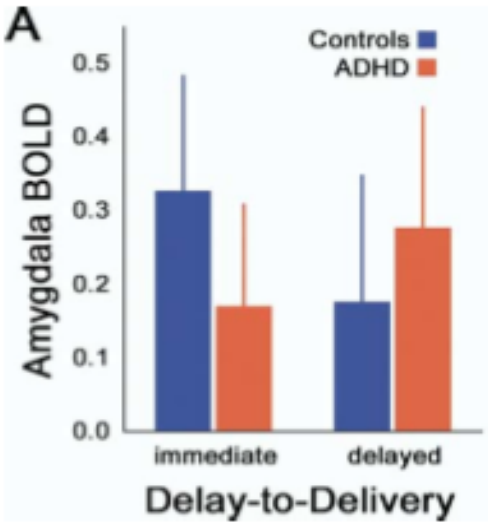
Michael M. Plichta, Nenad Vasic, Robert Christian Wolf, Klaus-Peter Lesch, Dagmar Brummer, Christian Jacob, Andreas J. Fallgatter, and Georg Grön

ADHD : hyporesponsiveness of the ventral-striatal reward system for both immediate and delayed rewards

delayed rewards evoked hyperactivation in dorsal caudate nucleus and amygdala of ADHD patients.





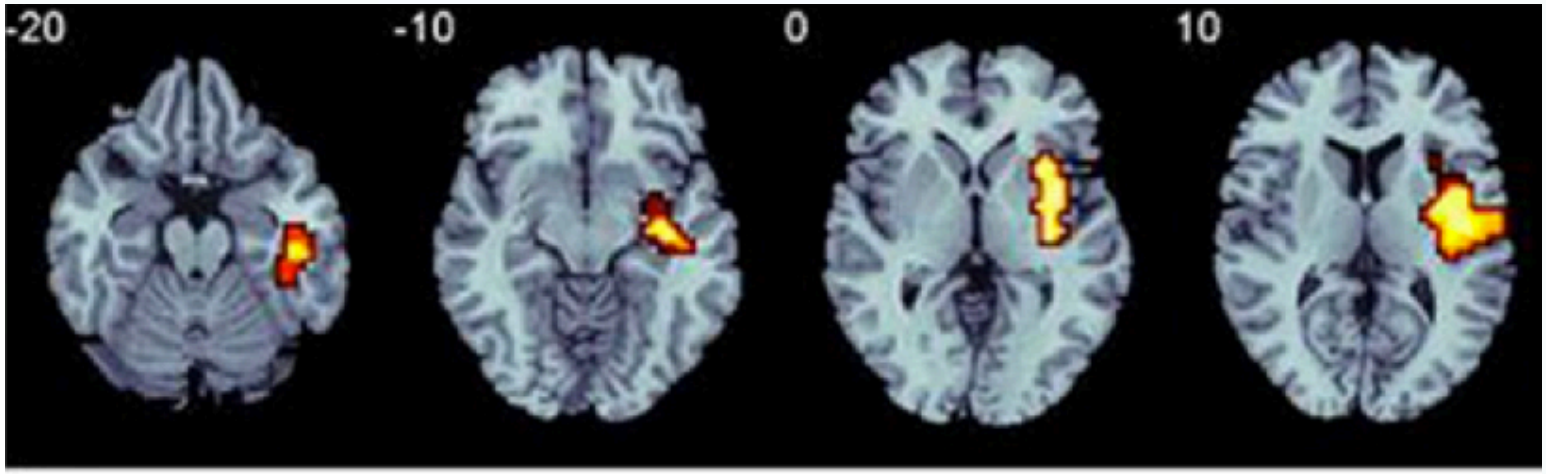


REVIEW

"Cool" Inferior Frontostriatal Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Versus "Hot" Ventromedial Orbitofrontal-Limbic Dysfunction in Conduct Disorder: A Review

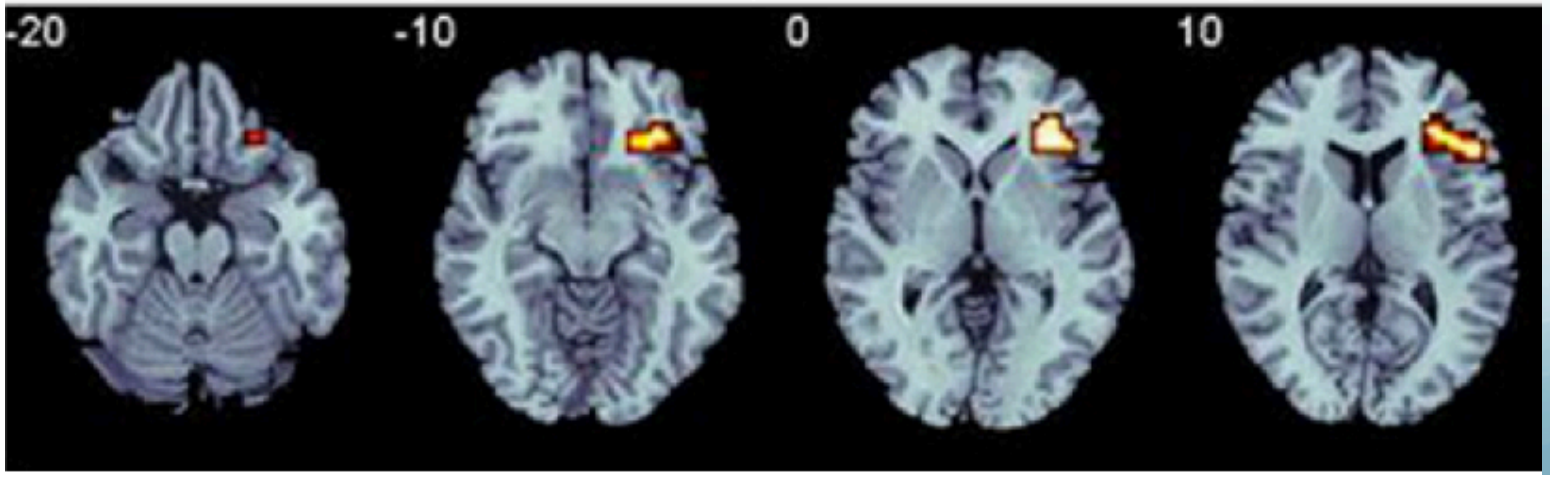
Katya Rubia

Areas of hypoactivation in CD children compared to ADHD and controls



Sustained attention

(Hippoc.+insula)



Reward

(ventro-lateral orbital)

A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Defic Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention

*Ana Cubillo, Rozmin Halari, Anna Smith, Eric Taylor and Katya Rubia**

Department of Child Psychiatry, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK

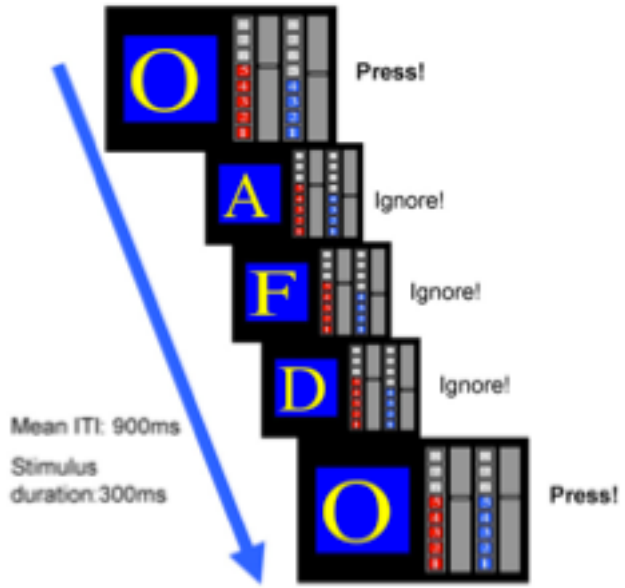
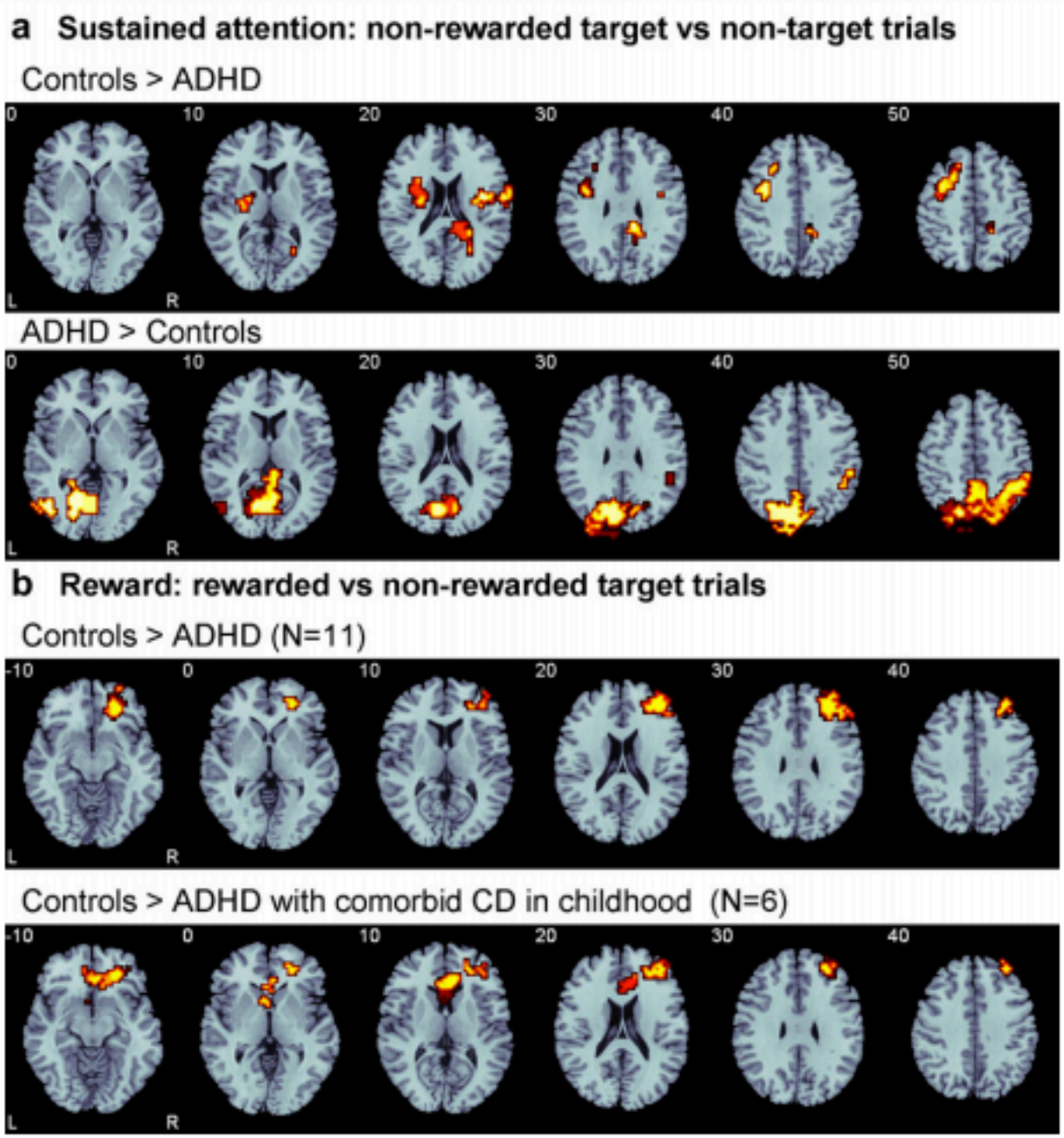


Fig. 1 – Schematic illustration of the Rewarded Continuous Performance Test. Response required to "X" or "O", not to any other letters. Reward is given for each response to one of the two target letters (which letter was rewarded was randomised across subjects). Red/blue bars indicate correct responses to targets (X/O). Three correct responses make one score on the bar for the rewarded and non-rewarded targets, but only the rewarded target scores are remunerated with £1. Up to £8 can be won on the task.

Comparaison adulte/enfant :
tâche d'attention soutenue :
hypoactivation fronto-pariéto-striatale (comme chez l'enfant)
Tâche récompensée :
hypoactivation ventro-médiane, mais seulement si trouble des conduites comorbide

Rewarded CPT
1£ pour 3 bonnes réponses (hits)



Effet de la cible : sous-activation fronto-striatale

Effet de la récompense : sous activation frontale antérieure gauche

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS | ONE

Abnormal Striatal BOLD Responses to Reward Anticipation and Reward Delivery in ADHD

Emi Furukawa[1]*, Patricia Bado[2,3], Gail Tripp[1], Paulo Mattos[2,3], Jeff R. Wickens[1], Ivanei E. Bramati[2,3], Brent Alsop[4], Fernanda Meireles Ferreira[2], Debora Lima[2], Fernanda Tovar-Moll[2,3], Joseph A. Sergeant[5], Jorge Moll[2]

1 Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University (OIST), Okinawa, Japan, **2** D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil, **3** Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **4** University of Otago, Dunedin, New Zealand, **5** VU University Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

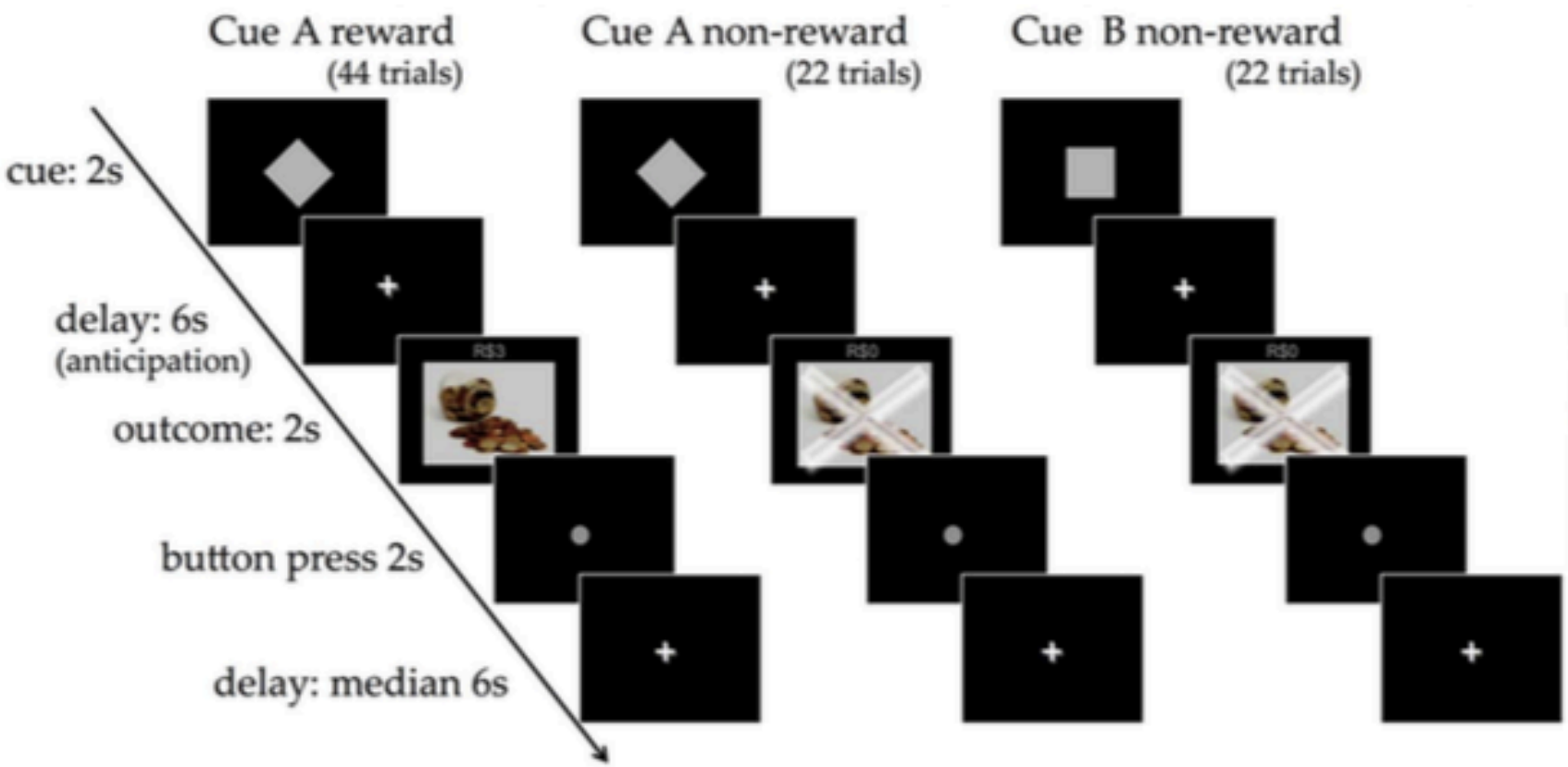
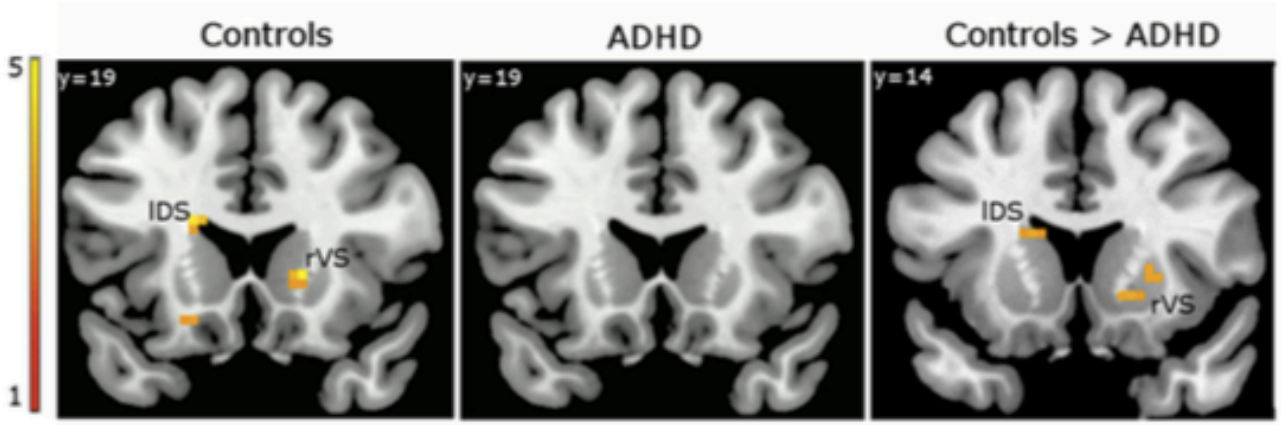
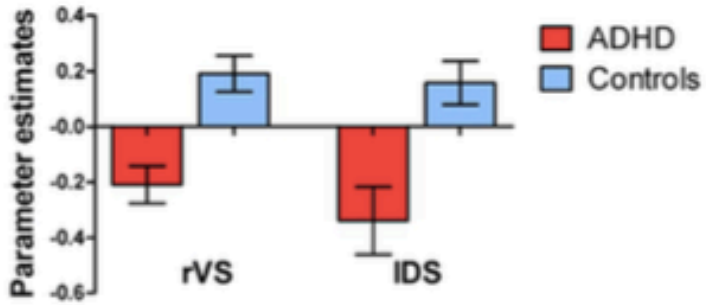


Figure 1. Classical conditioning fMRI paradigm. One of two neutral stimuli (Cue A or Cue B) was fol

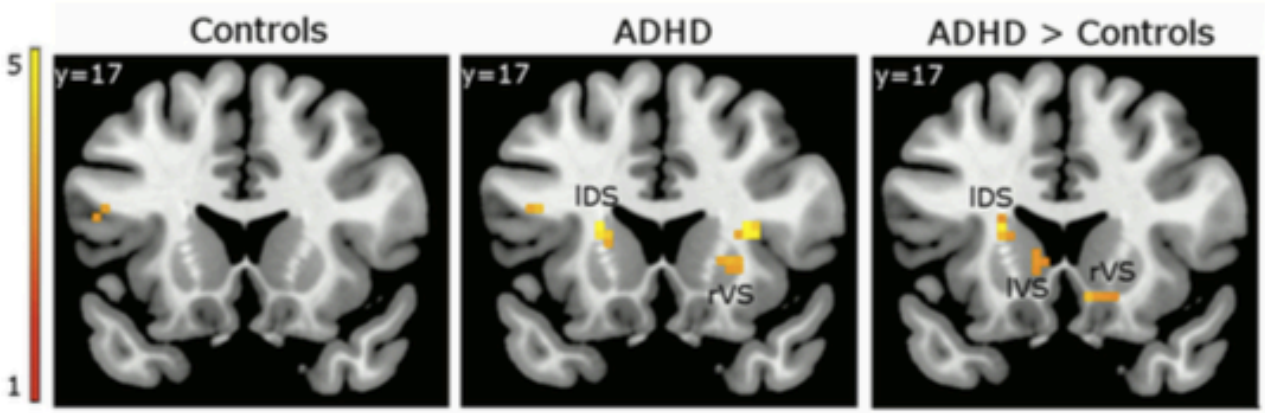
A) Striatal responses to reward anticipation in ADHD and Control groups

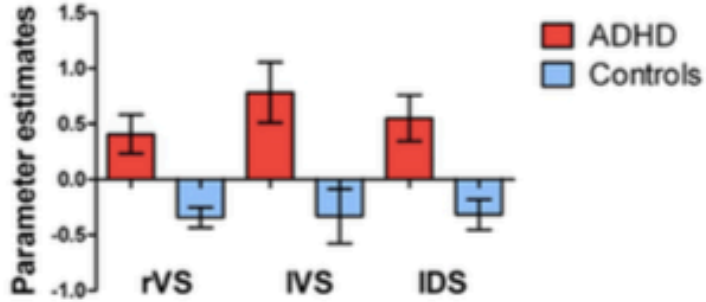


C) Mean parameter estimates and standard errors

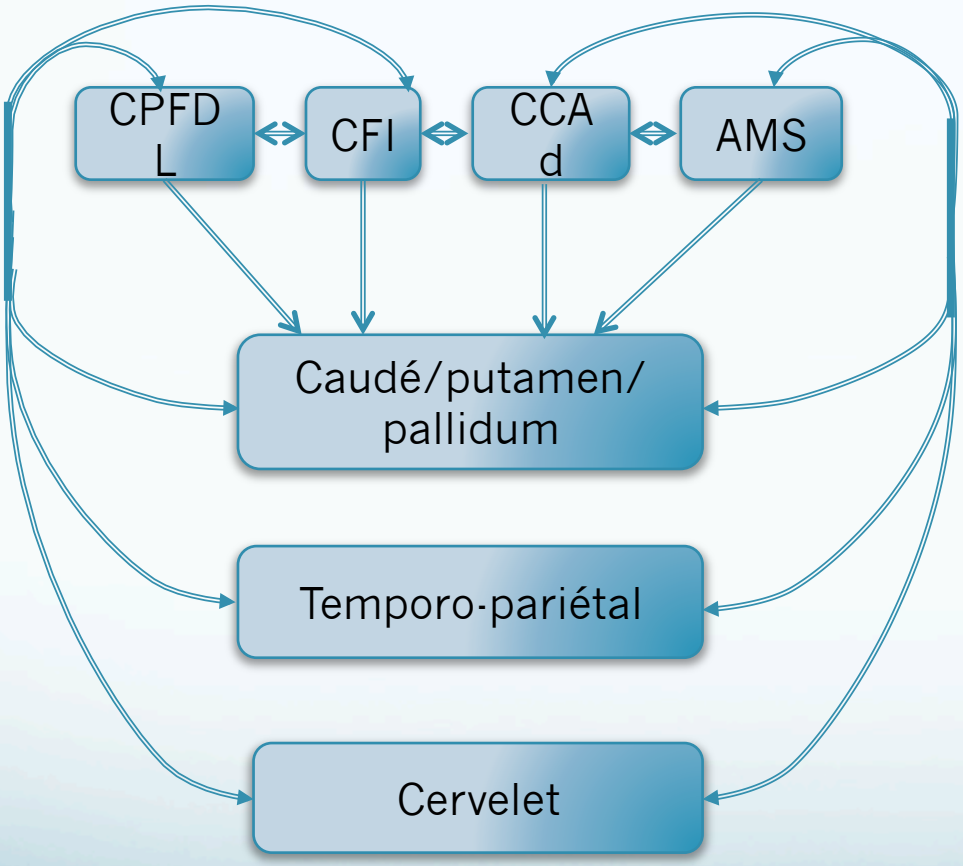


B) Striatal responses to reward delivery in ADHD and Control groups

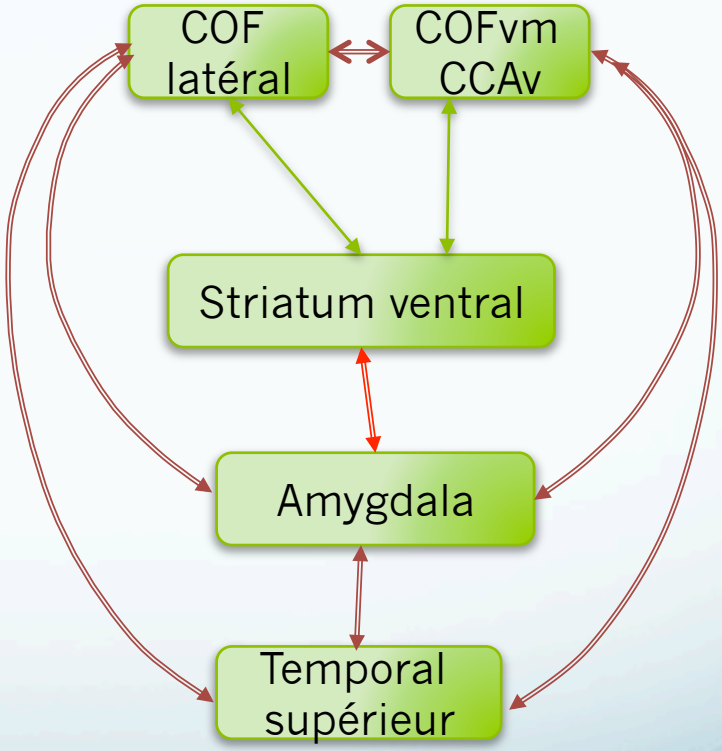




Fonctions exécutives « froides »



Fonctions exécutives « chaudes »



Conclusion

- La dysfonction des systèmes exécutifs « froids », sous-tendus par le cortex frontal latéral, reste une explication valide de la limitation des capacités attentionnelles, en particulier l'attention soutenue
- L'impulsivité et l'aversion au délai (« hot-executive »), sous-tendus par les circuits à origine orbito-frontale, seraient plutôt liés à un défaut d'ajustement des systèmes de la récompense, en particulier lors de comorbidité avec des troubles des conduites
- Il y a de forts arguments, en particulier anatomiques, pour présumer que le primum movens est une dysfonction au niveau des circuits de la récompense et que les autres systèmes sont secondairement dysfonctionnels

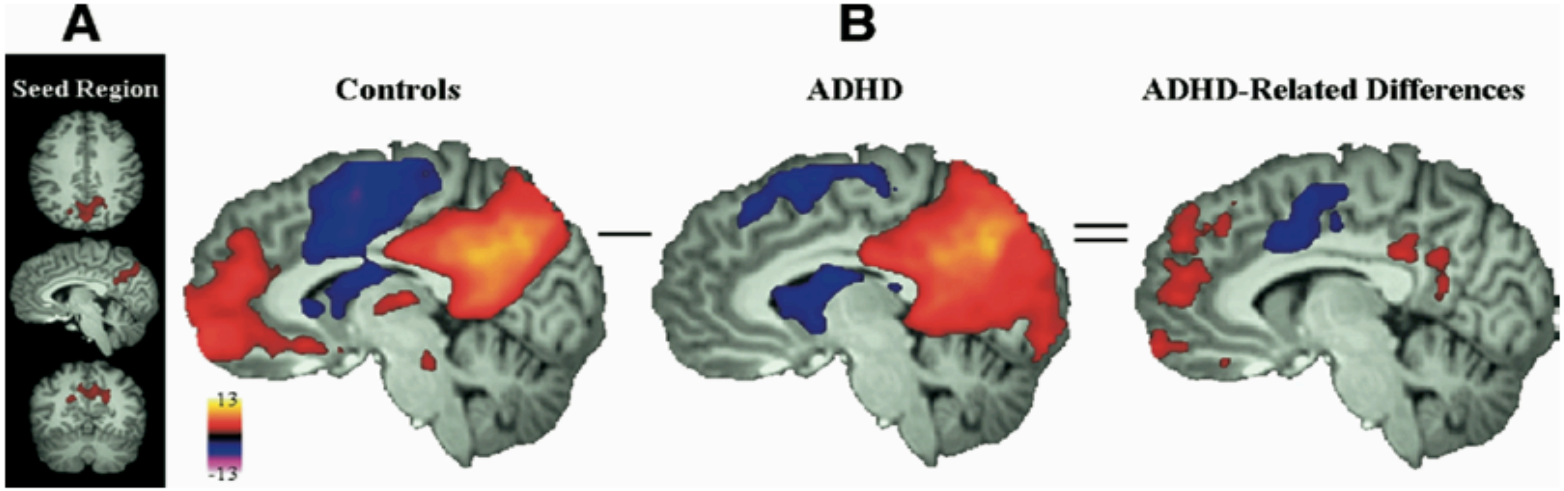
III/ *défaut de connectivité et mécanismes du trouble de l'attention.*

= défaut de connectivité de repos (« default mode)
+ tractographie : étude des circuits cortico-sous-corticaux

→ Dysfonctionnement des connexions cortico-corticales et cortico-sous-corticales

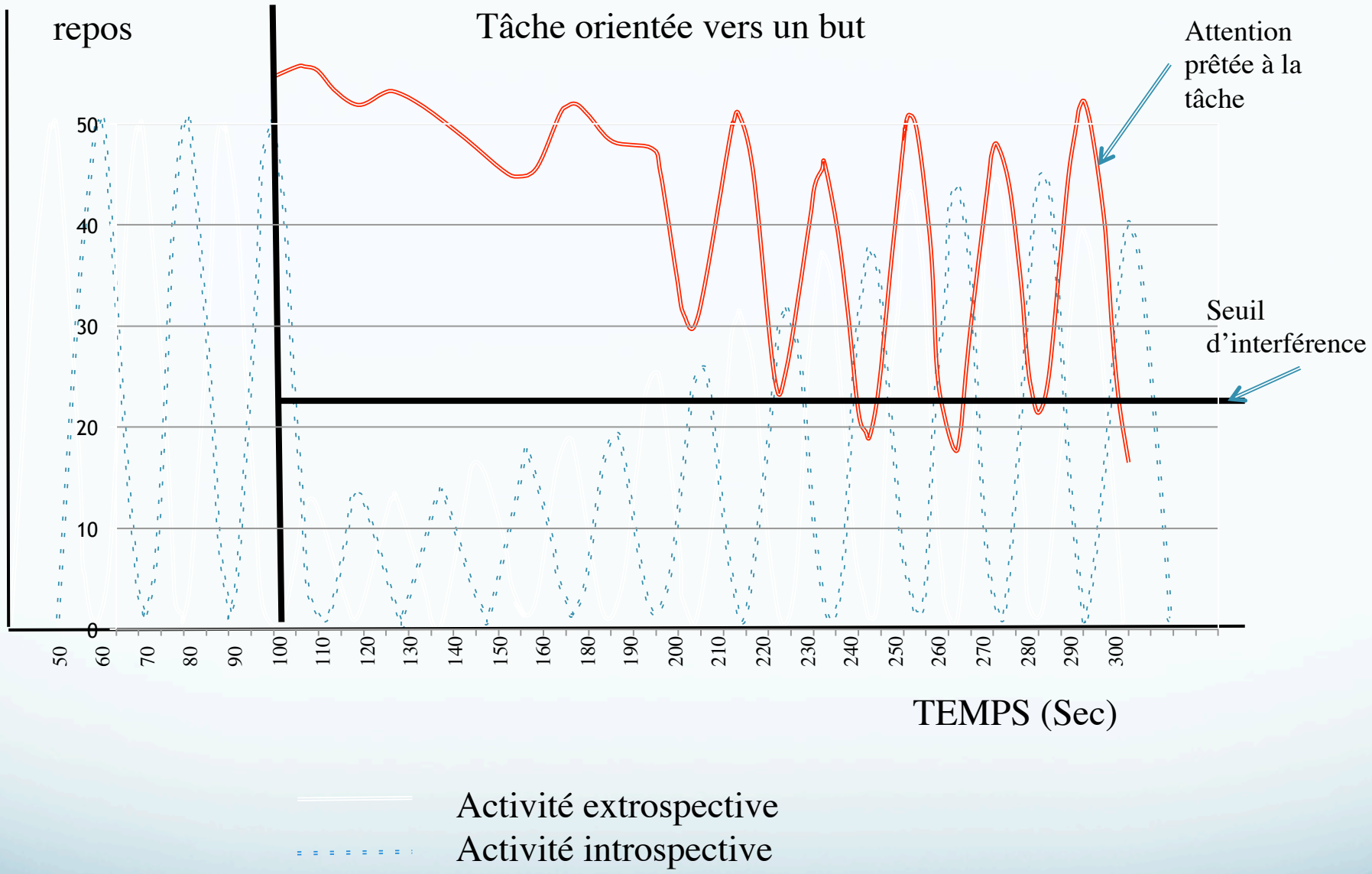
F.X. Castellanos *et al.*

BIOL PSYCHIATRY 2008;63:332–337

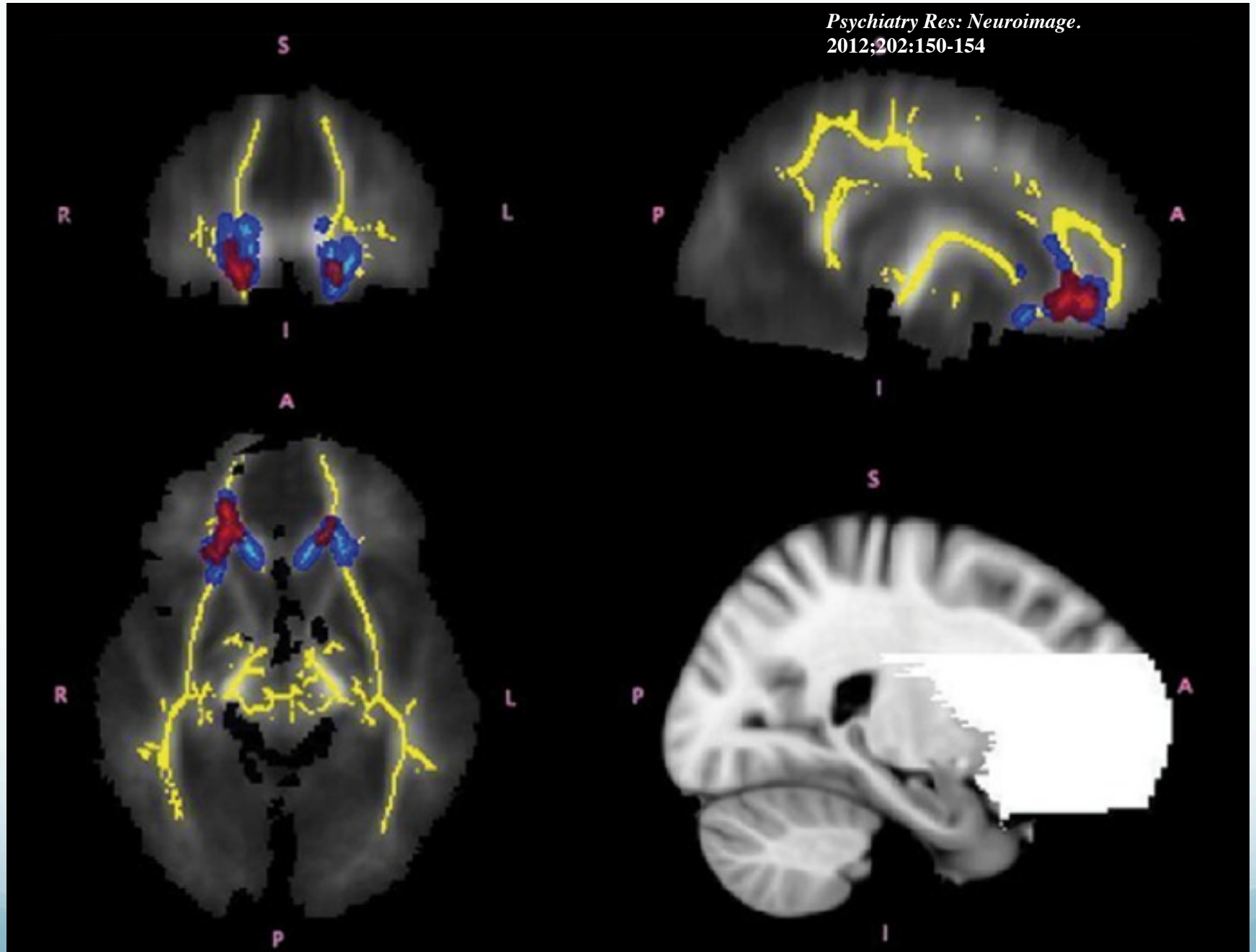


État de repos (resting state) enregistré en IRMf BOLD chez 20 adultes TDAH et 20 témoins appariés : anticorrélation entre DMN (précuneus et ventromedial prefrontal cortex) et cingulaire antérieur. La moindre activité chez les TDAH suggère un défaut de connectivité entre ces deux structures et un défaut de suppression de l'activité spontanée (non dirigée vers un but)

(Castellanos et al., Biol. Psych., 2008).



Chez l'hyperactif, une activité mentale spontanée excessive au repos empêcherait la cessation de ces fluctuations qui continueraient après le début de l'action, parasitant ainsi son bon déroulement, ce qui se traduirait par l'observation des troubles de l'attention



Psychiatry Res: Neuroimage.
2012;202:150-154

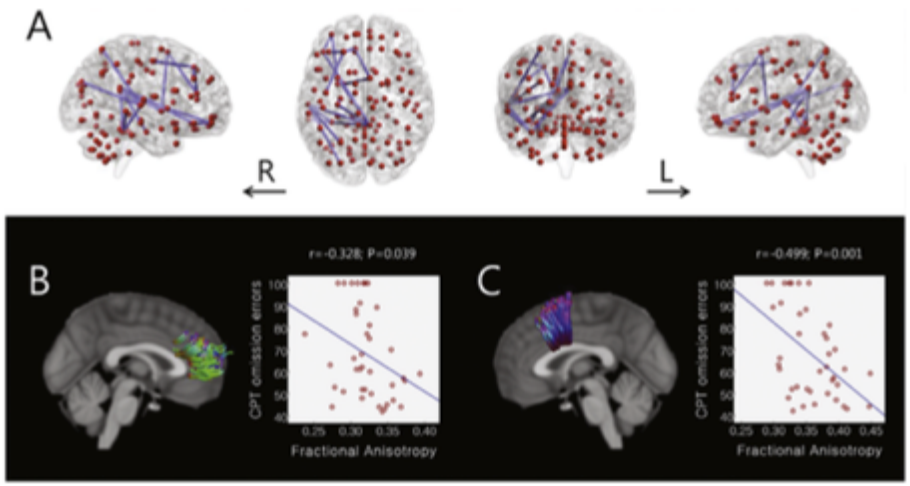
DTI : **Regions of significant differences between adolescents with ADHD and controls**

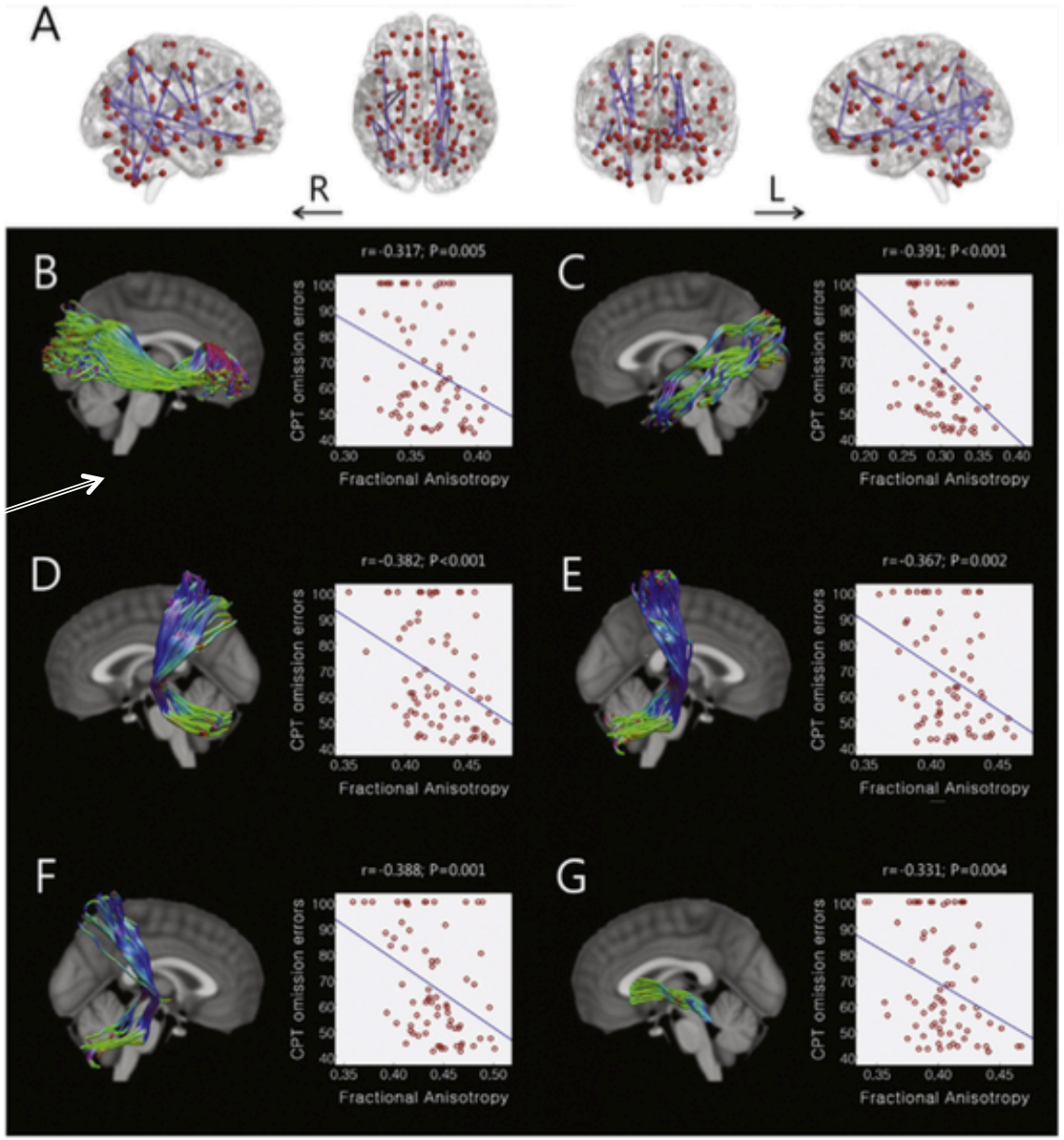
Connectomic Disturbances in Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder: A Whole-Brain Tractography Analysis

Soon-Beom Hong, Andrew Zalesky, Alex Fornito, Subin Park, Young-Hui
In-Chan Song, Chul-Ho Sohn, Min-Sup Shin, Bung-Nyun Kim, Soo-Churl
Jae Hoon Cheong, and Jae-Won Kim

Corrélation entre défaut de connectivité dans divers faisceaux d'association et nombre d'erreurs d'omission au CPT2

ADHD, combined (n=39)
ADHD, inattentive (n=26)





BIOL PSYCHIATRY 2014;76:656–663

ELSEVIER

Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neubiorev

Review

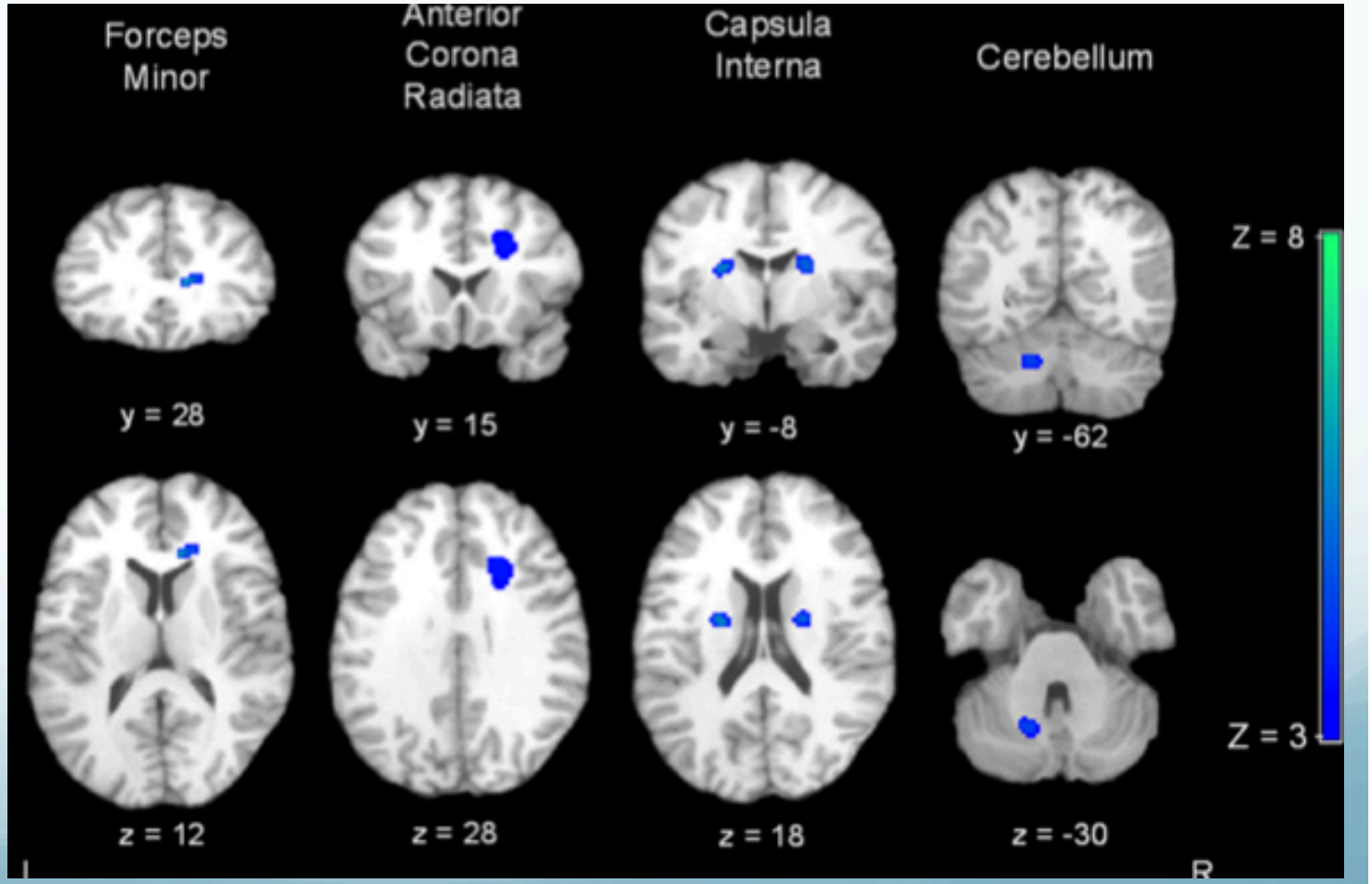
Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis

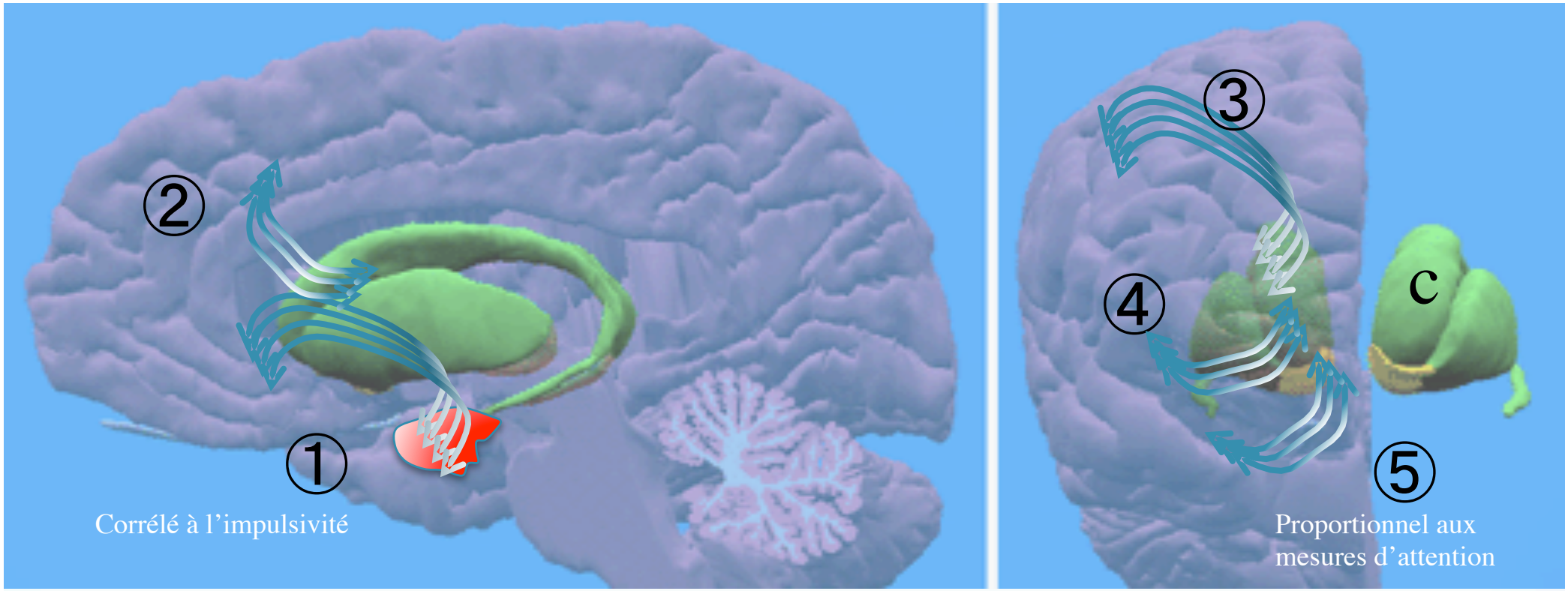
Hanneke van Ewijk[a,*], Dirk J. Heslenfeld[a,b], Marcel P. Zwiers[c], Jan K. Buitelaar[c,d], Jaap Oosterlaan[a]

[a] Department of Clinical Neuropsychology, VU University Amsterdam, The Netherlands
[b] Department of Cognitive Psychology, VU University Amsterdam, The Netherlands
[c] Department of Cognitive Neuroscience, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands
[d] Karakter, Child and Adolescent Psychiatry University Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands

Méta-analyse « ALE » de 15 études DTI publiées à 2011:173 ADHD patients and 169 healthy control subjects

Diminution d'anisotropie
-faisceau long. sup
- f. cortico-spinal
- connexions fronto-striées
- Cervelet gauche





- TDAH :schématisation des principaux faisceaux d'association issus du cortex frontal tels qu'ils peuvent être individualisés en tractographie IRM.
- **anomalie d'anisotropie en tractographie** proportionnelle à diverses mesures des fonctions exécutives (mémoire de travail, attention soutenue, flexibilité...)

4, 5 : fronto-strié ventro-latéral et orbito-caudé : corrélés au déficit attentionnel
1 : unciné : corrélé à l'impulsivité
D'après Chang et al. (2012); Wu et al. (2012)

Conclusion (2)

- Les méthodes de tractographie ont récemment été largement utilisées dans le TDAH, pour évaluer la thèse d'un défaut de connectivité.
- Un défaut de connectivité de divers circuits cortico-corticaux et cortico-sous-corticaux pourrait rendre compte de ces déficits, et aussi de l'activité mentale spontanée matéralisée par l'activité de repos dans le circuit « default-mode ».
- De nombreux faisceaux de substance blanche ont été analysés comme anormalement constitués ou organisés dans le TDAH (enfant et adulte), à divers niveaux : cortico-cortical, cortico-strié, cortico-cérébelleux.
- Les travaux les plus récents pointent vers un défaut multifocal de connectivité avec des variations individuelles pouvant correspondre à la présence des différents symptômes : inattention, agitation-impulsivité, signes moteurs, troubles des conduites