

Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en el adulto: hallazgos de neuroimagen estructural y funcional

Josep Antoni Ramos-Quiroga, Marisol Picado, Nuria Mallorquí-Bagué, Óscar Vilarroya, Gloria Palomar, Vanesa Richarte, Raquel Vidal, Miguel Casas

Resumen. Este trabajo tiene como objetivo revisar la bibliografía existente sobre los hallazgos de resonancia magnética estructural, funcional y conectividad. Durante mucho tiempo, se ha pensado que los niños superaban el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) al llegar a la adolescencia. Sin embargo, actualmente se sabe que hasta un 70% de los niños que presentaban TDAH en la infancia continúa presentando síntomas en la esfera conductual y cognitiva en la edad adulta. Estudios de neuroimagen realizados en adultos con TDAH han mostrado alteraciones cerebrales a nivel estructural, funcional y en conectividad. Estos hallazgos se han observado principalmente en el córtex frontal inferior y prefrontal dorsolateral, así como en regiones estriatales, del cíngulo anterior, parietotemporales y cerebelares. Sin embargo, se han encontrado algunas inconsistencias, posiblemente relacionadas con la presencia de comorbilidad, historia de medicación, diferencias por género y el reducido tamaño de la muestra utilizada en algunos estudios. También se han observado diferencias en relación con los estudios realizados en niños con TDAH. De ahí la importancia para futuros estudios de evitar que existan variables que puedan afectar los hallazgos en el TDAH en adultos y, además, poder comprobar si los déficits anatómicos y funcionales persisten en la edad adulta.

Palabras clave. Adultos. Conectividad. Déficit de atención. Estado de reposo. Hiperactividad. Neuroimagen. Resonancia magnética estructural. Resonancia magnética funcional. TDAH.

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad en el adulto

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es una patología neuropsiquiátrica con una elevada prevalencia tanto en la infancia como en la edad adulta. Se define como un déficit de atención y/o hiperactividad-impulsividad que resulta desadaptativo, está presente desde la infancia y provoca importantes alteraciones en diversas áreas vitales [1].

Hasta hace relativamente poco tiempo, se consideraba que este trastorno no se manifestaba más allá de la adolescencia, cuando se producía una remisión de los síntomas. Actualmente se sabe que la prevalencia de TDAH en niños es del 4-12%, de los cuales dos tercios continúan con sintomatología en la edad adulta. Según los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición*, un 15% mantendrá el diagnóstico completo y un 50% lo hará en remisión parcial, y la prevalencia en edad adulta será del 2-5% [2,3].

Los estudios de comorbilidad del TDAH muestran elevadas tasas de concurrencia entre éste y otros trastornos psiquiátricos [4,5]. Concretamente, el TDAH en la infancia cursa con elevadas tasas

de comorbilidad con trastorno disocial, trastorno negativista desafiante, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad y trastorno del aprendizaje [6]. Al igual que sucede en la infancia, la presencia de otros trastornos psiquiátricos asociados al TDAH es frecuente en los adultos. Se considera que hasta un 80% de los adultos con TDAH presenta algún otro trastorno comórbido a lo largo de la vida, siendo los más frecuentes los trastornos del estado de ánimo, los trastornos de ansiedad, los trastornos por uso de sustancias, los trastornos de personalidad (concretamente, el trastorno antisocial y el trastorno límite), los trastornos del aprendizaje, los trastornos por tics y el trastorno de Gilles de la Tourette [7]. La presencia de comorbilidad puede ser un factor determinante en el pronóstico y la evolución del trastorno.

A pesar de que la etiología del trastorno no se conoce con exactitud, estudios en familias sugieren que existe un componente hereditario grande en el riesgo de padecer TDAH. Se acepta que el TDAH es un trastorno complejo en el que participan tanto factores ambientales, que explican el 20-30% de la variabilidad fenotípica observada, como factores genéticos de riesgo, que explican el 70-80% de la va-

Servicio de Psiquiatría; Hospital Universitari Vall d'Hebron (J.A. Ramos-Quiroga, G. Palomar, V. Richarte, R. Vidal, M. Casas). Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM (J.A. Ramos-Quiroga, M. Casas). Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal; Facultad de Medicina; Universitat Autònoma de Barcelona (J.A. Ramos-Quiroga, M. Picado, N. Mallorquí-Bagué, O. Vilarroya, M. Casas). Grupo de Investigación en Neuroimagen; Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, IMIM (M. Picado, N. Mallorquí-Bagué, O. Vilarroya). Departamento de Psiquiatría, Psicología y Psicosomática; Institut Universitari Dexeus (N. Mallorquí-Bagué). Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Josep Antoni Ramos Quiroga. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Edif. Antigua Escuela de Enfermería, 5.ª planta. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

Fax:

+34 934 894 587.

E-mail:

jaramos@vhebron.net

Nota:

J.A.R.Q. y M.P. contribuyeron por igual al manuscrito.

Declaración de intereses:

J.A.R.Q. y M.C. han recibido becas, han impartido conferencias y han sido miembros de *boards* patrocinados por Shire, Lilly, Janssen y Rubió. G.P. y V.R. han impartido conferencias patrocinadas por Janssen y Shire. M.P., N.M.B., O.V. y R.V. manifiestan la inexistencia de conflictos de interés.

Acceptado tras revisión externa: 07.01.13.

Cómo citar este artículo:

Ramos-Quiroga JA, Picado M, Mallorquí-Bagué N, Vilarroya O, Palomar G, Richarte V, et al.

riabilidad [8,9]. Estudios familiares, estudios en mellizos y estudios de adopción han estimado una variabilidad media en el TDAH del 76% [10].

El patrón más defendido es el de la herencia autosómica dominante. Sin embargo, sólo el 51% de los gemelos monocigotos estudiados presenta esta patología, por lo que las influencias del ambiente también son fundamentales. Así, se considera que las diferencias en las oportunidades y condiciones de crianza pueden justificar las diferencias en la expresión final del riesgo de heredabilidad [11-13].

Específicamente, se ha postulado que los neurotransmisores dopamina y noradrenalina estarían involucrados en los síntomas del TDAH. El circuito frontoestriatal parece ser disfuncional, lo que justificaría déficits cognitivos, y la disfunción en el córtex frontal implicaría dificultades en el pensamiento complejo y la memoria de trabajo. Otras funciones ejecutivas afectan a la vigilancia, la planificación y la organización. Por otra parte, una disfunción noradrenérgica dificultaría la atención, concentración, motivación, interés y aprendizaje de nuevas habilidades [11-13]. En función de estos hallazgos, los fármacos que aumentan los niveles de dopamina y noradrenalina –anfetaminas y bupropión, entre otros– han probado ser eficaces en la disminución de los síntomas, si bien no en todos los pacientes [14].

TDAH: neuropsicología y neuroimagen

Se han asociado numerosos problemas al TDAH: rendimiento académico deficiente, problemas de aprendizaje y de conducta, déficits cognitivos, e incluso personalidad antisocial y relaciones sociales pobres [15]. También se ha observado una alta incidencia de síntomas de ansiedad y depresión en estos pacientes, sobre todo al entrar en la edad adulta [16].

Los niños con TDAH se caracterizan por presentar déficits en funciones ejecutivas, particularmente en tareas que involucren inhibición tanto cognitiva como motora y atención sostenida [17-20], y existe alguna evidencia de déficits a nivel motivacional [21]. Por otra parte, se ha observado que estos déficits cognitivos y motivacionales pueden persistir en la edad adulta [22]. Los hallazgos más comunes en adultos son anomalías en la respuesta motora y en la interferencia en la inhibición [23-31], en la memoria de trabajo [29-33], y en la atención sostenida, selectiva y flexible [29,30,34-37], así como también existe cierta evidencia de anomalías en procesos emocionales [37].

Por esta razón, el modelo de doble vía propuesto por Sonuga-Barke [38,39] tiene en cuenta los déficits,

tanto cognitivos como motivacionales, para explicar la neuropatología y las disfunciones del TDAH. Además de tener en cuenta la hipótesis de la aversión a la demora, este modelo propone dos alteraciones en sistemas neurales independientes: el circuito frontoestriatal y el circuito mesolímbico. El primero de ellos se ha relacionado con disfunciones más ejecutivas, mientras que el segundo explicaría los problemas motivacionales. Así, la investigación se ha centrado en el estudio de la inhibición conductual y la atención como los déficits más importantes en el TDAH.

Desde una perspectiva neuropsicológica, en la literatura del TDAH suelen describirse déficits en funciones ejecutivas más afectivas, conocidas como *hot executive functions*, principalmente la inhibición conductual y la motivación; así como también en funciones ejecutivas más cognitivas, o *cool executive functions*, como la atención, la autorregulación, la memoria de trabajo y el planeamiento. Específicamente, se han relacionado funciones cognitivas afectivas con regiones ventrales y mediales de la corteza prefrontal (incluyendo el cíngulo anterior), mientras que las funciones ejecutivas cognitivas se han asociado a la región prefrontal dorsolateral [39,40].

Por otra parte, el TDAH también se ha relacionado con déficits sensomotores y alteraciones en el procesamiento de estímulos sensomotores [41-47].

En resumen, los hallazgos en adultos con TDAH, tanto estructurales como funcionales, muestran anomalías similares, si bien no en su totalidad, a las encontradas en niños, principalmente déficits en áreas frontoestriatales, temporoparietales y cerebrales. Sin embargo, estas anomalías podrían estar relacionadas, en cierta medida, con comorbilidad y medicación [48]. Así, la investigación en resonancia magnética en TDAH, tanto en niños como en adultos, se ha centrado en el estudio neuroanatómico y funcional de dichas regiones.

Actualmente, existen pocos estudios de neuroimagen en adultos con TDAH en comparación con los realizados con niños. A continuación revisaremos la bibliografía existente en cuanto al aporte de las distintas técnicas de neuroimagen (resonancia magnética estructural, funcional, conectividad e imagen por difusión) en el conocimiento del TDAH en adultos.

Metodología

Los artículos se identificaron a través de una búsqueda de literatura electrónica en la base de datos Medline (PubMed). Se buscaron artículos en inglés, sin límite de tiempo, y que tuvieran alguna combi-

Tabla I. Hallazgos de neuroimagen estructural en adultos con TDAH.

	Técnica	ROI/WB	Muestra	Medicación	Sexo	Hallazgos	
Hesslinger et al [70]	VBM	ROI	8 TDAH 17 controles	No	Hombres	Córtex orbitofrontal izquierdo	
Makris et al [71]	CT	ROI	24 TDAH 18 controles	Sí	Mujeres y hombres	Córtex dorsolateral y orbitofrontal (cíngulo anterior y posterior y área de asociación temporooccipitoparietal)	
Seidman et al [72]	VBM	ROI	74 TDAH 54 controles	Sí	Mujeres y hombres	Corteza prefrontal dorsolateral, corteza cingulada anterior, lóbulo parietal inferior, núcleo caudado, putamen, cerebelo	
Makris et al [75]	DTI	ROI	12 TDAH 17 controles	Sí	Mujeres y hombres	Tracto del haz del cíngulo con la corteza prefrontal dorsolateral, fascículo superior longitudinal con regiones prefrontales y parietales	
Almeida-Montes et al [67]	VBM	ROI/WB	20 TDAH 20 controles	No	Mujeres y hombres	Caudado derecho	
Konrad et al [76]	DTI	WB	37 TDAH 37 controles	No	Mujeres y hombres	Circuito frontoestriatal	
Duerden et al [41]	CT	ROI/WB	Adolescentes: 8 TDAH, 8 controles Adultos: 13 TDAH, 20 controles	Sí	Mujeres y hombres	Córtex sensoriomotor (suplementario motor)	Córtex somatosensorial primario
Hoekzema et al [73]	CT	WB	55 TDAH 31 controles	31 TDAH medicados 24 TDAH sin medicación	Hombres	Regiones parietales superiores, cíngulo posterior, córtex frontal superior y precentral	Regiones frontales y temporales

CT: grosor cortical; DTI: imágenes por tensor de difusión; ROI: región de interés; TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad; VBM: morfometría basada en vóxel. WB: *whole brain*.

nación de los siguientes términos de búsqueda: '*attention deficit and hyperactivity disorder*', '*ADHD*', '*adults*', '*magnetic resonance imaging*', '*MRI*', '*voxel based morphometry*', '*VBM*', '*DTI*', '*cortical thickness*', '*fMRI*', '*executive functions*', '*resting state*' y '*functional connectivity*'. Dado que actualmente existe poca literatura en cuanto a estudios de neuroimagen en adultos con TDAH, se incluyeron todos los estudios encontrados a partir de esta búsqueda.

Neuroimagen estructural

Estudios de neuroimagen estructural en niños con TDAH han mostrado déficits de la sustancia gris en los lóbulos frontales [48-50], los ganglios basales [51-53] y el cerebelo [54,55]. Adicionalmente, se han descrito disminuciones volumétricas en regiones parietales, temporales y occipitales en esta pobla-

ción [54,56-63]. Carmona et al [53] hallaron también reducciones en el núcleo caudado derecho en niños con TDAH. Estas alteraciones podrían estar relacionadas, según estudios longitudinales, con un retraso en la maduración de la estructura cerebral, con una media de 3 años [59].

Nuestro grupo ha observado reducciones volumétricas en el núcleo caudado en el TDAH infantil [52,61]. En concreto, se identificó una alteración entre la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado que no se veía en los sujetos controles. Así, los pacientes con TDAH presentaban un núcleo caudado derecho más pequeño, fundamentalmente debido a una disminución en el cuerpo, y no a la cabeza, del núcleo caudado. La diferente proporción cabeza/cuerpo del núcleo caudado derecho se ha confirmado como un marcador de diagnóstico de TDAH, con una alta especificidad (95%), que está siendo automatizado y replicado en muestra adulta [64,65].

Estas alteraciones estriatales se han confirmado en otras muestras de TDAH infantil, según Frodl y Skokauskas [66], así como en un estudio en adultos [67], en el que se comunicó que la región del caudado derecho que presentó menor volumen en la sustancia gris era más pequeña en adultos con TDAH en ambos sexos. Además, este hallazgo se correlacionó con la intensidad de los síntomas del TDAH.

Adicionalmente, en el metaanálisis realizado por Frodl y Skokauskas [66] se observó menor volumen de la sustancia gris en niños con TDAH en regiones de los ganglios basales, específicamente en el globo pálido y el putamen derecho. Asimismo, también se describieron déficits estructurales en regiones límbicas, como la amígdala y el cíngulo anterior, en niños no medicados; aunque se encontró que, con el tratamiento y el tiempo, estas alteraciones disminuyen de la infancia a la edad adulta. Aun así, adultos que presentan síntomas de TDAH de forma persistente pueden continuar mostrando déficits volumétricos en el cíngulo anterior, según el mismo metaanálisis [66].

En la actualidad, aunque existen pocos estudios de neuroimagen estructural en adultos con TDAH (Tabla I), se han notificado reducciones volumétricas en regiones frontales, conocidas por su intervención en procesos ejecutivos importantes [68,69]. Hesslinger et al [70] mostraron un déficit volumétrico en la corteza orbitofrontal izquierda en ocho varones adultos con TDAH no medicados. El análisis consistió en la selección *a priori* de dicha región de interés. De igual forma, Makris et al [71] notificaron un menor volumen total de sustancia gris en el córtex, en el cíngulo anterior y en la corteza prefrontal dorsolateral superior izquierda.

En el estudio realizado por Seidman et al [72], se observaron reducciones volumétricas en el núcleo caudado, así como en regiones del córtex prefrontal dorsolateral, el cíngulo anterior, el lóbulo parietal inferior, el putamen y el cerebelo.

Igualmente, también se han observado alteraciones en el grosor del córtex cerebral. Makris et al [71] comunicaron un menor grosor cortical en pacientes adultos con TDAH en la corteza dorsolateral y orbitofrontal, bilateralmente. También encontraron menor engrosamiento cortical en el cíngulo anterior y posterior, y en el área de asociación temporooccipitoparietal. Por su parte, Duerden et al [41] sugirieron cambios en el grosor cortical en regiones sensoriomotrices en pacientes con TDAH. Estas alteraciones parecen no disiparse en la adolescencia, y persistir en la edad adulta.

Específicamente, adolescentes con TDAH mostraron un menor engrosamiento cortical en el área

suplementaria motora, mientras que pacientes adultos presentaron un aumento en el grosor cortical en la corteza somatosensorial primaria. Estos autores [41] también analizaron el posible efecto de la edad en la disminución del grosor cortical. Los resultados mostraron un menor grosor cortical en los sujetos controles con mayor edad, mientras que los sujetos con TDAH presentaron pocos cambios. Esto sugiere que las regiones sensoriomotrices se encuentran alteradas en el TDAH, y que dichos cambios no disminuyen en la adolescencia y continúan en la edad adulta.

Recientemente, un estudio realizado por Hoekzema et al [73] encontró diferencias de grosor cortical en una muestra que incluía niños y adultos con TDAH (el grupo de adultos incluía tanto medicados como no medicados). Principalmente, se observó un menor grosor cortical en niños en el circuito dorsal atencional, incluyendo el córtex inferior y superior, bilateral; así como en el córtex frontal (giro frontal superior y giro precentral, bilateral). También se notificó un menor grosor cortical en el córtex orbitofrontal y en el córtex occipital medial, bilateral. Por otro lado, las diferencias encontradas en adultos fueron menores, tratándose apenas de ciertos déficits parietales superiores, en el cíngulo posterior y el córtex frontal superior y precentral. Asimismo, se observó un mayor engrosamiento (aunque muy localizado) en regiones frontales y temporales. Esto señala un perfil neuroanatómico del TDAH que involucra alteraciones en el grosor cortical en regiones implicadas en procesos atencionales, y que este perfil es menos pronunciado en adultos que en niños [73].

Nuestro grupo también observó un menor volumen en el estriado ventral en adultos con TDAH con historia de medicación en comparación con adultos no medicados. Además, los resultados también mostraron una reducción de volumen en el estriado ventral (bilateral) en los pacientes después del tratamiento con metilfenidato. Sin embargo, posteriormente se observó una recuperación volumétrica de esta estructura, hasta alcanzar el mismo volumen que los controles. Este patrón de cambios volumétricos en el estriado ventral también se ha observado en niños con TDAH. Nuestros resultados sugieren que alteraciones en el volumen en el estriado ventral previamente observadas en pacientes con TDAH podrían representar un efecto transitorio relacionado con la exposición a estimulantes, más que a una característica intrínseca del TDAH [74].

Finalmente, solamente dos estudios han utilizado imágenes por tensor de difusión para estudiar déficits en la sustancia blanca en pacientes con TDAH.

Makris et al [75] hallaron un menor tamaño en el tracto de la fibra del hemisferio derecho que conecta el haz del cíngulo con la corteza prefrontal dorsolateral; y en el fascículo superior longitudinal con regiones prefrontales y parietales, que están involucradas en el funcionamiento ejecutivo y la atención, respectivamente [75]. Konrad et al [76] notificaron anomalías en la conectividad estructural del circuito frontoestriatal en pacientes adultos con TDAH. Adicionalmente, estos autores también hallaron una correlación directa entre la integridad de la sustancia blanca y las puntuaciones de atención e hiperactividad.

Neuroimagen funcional

La mayoría de estudios funcionales realizados en adultos con TDAH se ha centrado, principalmente, en las funciones cognitivas alteradas en este trastorno. La revisión se dividirá según los paradigmas funcionales más utilizados en los estudios de neuroimagen funcional del TDAH en adultos (Tabla II).

Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es probablemente el único aspecto del TDAH que se ha investigado más en adultos que en niños en la resonancia magnética funcional. Se ha estudiado, sobre todo, el aspecto verbal de esta función. La mayoría de los estudios [77,78] confirma que los adultos con TDAH muestran unos patrones alterados de la actividad neuronal, a pesar de presentar un rendimiento en las tareas comparable al del grupo control.

Wolf et al [77] realizaron un estudio de resonancia magnética funcional en adultos con TDAH utilizando el paradigma de memoria de trabajo con retraso (*delay working memory task*). Los resultados conductuales en la tarea no variaban mucho entre el grupo con TDAH y el grupo control, pero sí que se observaron diferencias en los patrones de activación cerebral y de conectividad funcional. Los sujetos con TDAH presentaron una activación disminuida en el córtex prefrontal ventrolateral izquierdo, y también en el cerebelo y las regiones occipitales. En ambos grupos, el análisis de componentes independientes mostró actividad en una red neuronal que incluía el córtex prefrontal, el estriado y el cíngulo. En el grupo con TDAH, se encontró una conectividad significativamente inferior en el córtex prefrontal ventrolateral izquierdo, el cíngulo anterior, el lóbulo parietal superior y el cerebelo. En cambio, en regiones como el cíngulo dorsal izquierdo y el cíneo

izquierdo, o en las regiones prefrontales del hemisferio derecho, la conectividad en pacientes se vio aumentada. Estos resultados sugieren déficits a nivel funcional en el córtex prefrontal ventromedial y en el cerebelo; así como también anomalías en cuanto a la conectividad funcional en estas mismas regiones y en el cíngulo anterior y el córtex parietal en el procesamiento de la memoria de trabajo en pacientes adultos con TDAH.

Hale et al [79] estudiaron la memoria de trabajo utilizando los paradigmas de *span* de dígitos directos e inversos. Los adultos con TDAH y los sujetos control utilizaron redes neutras similares para procesar la información, pero se observaron diferencias en la activación neuronal de algunas áreas. Así, en la tarea de *span* de dígitos directos, los sujetos con TDAH presentaron mayor activación en el hemisferio derecho –concretamente en la corteza frontal dorsolateral, la corteza frontal inferior, el lóbulo parietal superior medial y el precúneo–, así como en el hemisferio izquierdo –específicamente en la circunvolución cingular medial (*midbody*), la unión del lóbulo temporal posterior occipital y el córtex visual–. En la condición de *span* inverso, en primer lugar, en los sujetos con TDAH se encontró una activación menor en el surco parietal izquierdo, el giro supramarginal derecho, la unión del lóbulo temporal posterior y el lóbulo occipital del hemisferio derecho. Se observó también una hipoactivación bilateral de los lóbulos parietales superiores. Además, estos sujetos presentaron una activación aumentada en el hemisferio derecho, precisamente en el surco temporal posterior superior, el área de Wernicke, la unión del giro angular/occipital y el giro del cíngulo medial.

Los siguientes dos estudios proceden del mismo grupo de investigación. El primero [78] utilizó la tarea *n-back* para comparar la actividad cerebral de sujetos adultos con TDAH con un grupo control. Al igual que en el estudio de Wolf et al [77], entre pacientes y controles no se observaron diferencias a nivel conductual, pero sí en la activación neural. Sin embargo, se notificó que los adultos con TDAH mostraron menos activación en el cerebelo izquierdo, regiones occipitales y, además, presentaron una tendencia hacia la disminución de la activación de la región de la corteza prefrontal derecha. Posteriormente, en un estudio donde se aumentó la muestra, los autores comunicaron una menor activación en los pacientes con TDAH en el córtex frontal medio, bilateral, incluyendo el cíngulo anterior [80].

Este estudio [80] es importante, ya que no sólo comparó el grupo con TDAH con el control, sino que también estudió las diferencias en cuanto al gé-

Tabla II. Hallazgos de neuroimagen funcional en adultos con TDAH.

	Diseño	Paradigma	Tarea	Muestra	Medicación	Sexo	Hallazgos	
Valera et al [78]	Diseño de bloques	Memoria de trabajo	<i>n-back</i>	20 TDAH 20 controles	No	Mujeres y hombres	Cerebelo, regiones occipitales, corteza prefrontal derecha	
Valera et al [80]	Diseño de bloques	Memoria de trabajo	<i>n-back</i>	44 TDAH 49 controles	No	Mujeres y hombres	Regiones prefrontales. Lóbulo frontal derecho, temporal, regiones subcorticales, lóbulo occipital izquierdo y cerebelo (en hombres frente a controles)	
Epstein et al [87]	Diseño <i>event-related</i>	Inhibición motriz	<i>go/no go</i>	9 TDAH 9 controles	Sí	Mujeres y hombres	Córtex frontal inferior, bilateral y caudado izquierdo	Lóbulo parietal inferior izquierdo y cíngulo anterior
Hale et al [79]	Diseño de bloques	Memoria de trabajo	Paradigma <i>span</i>	10 TDAH 10 controles	Sí	Mujeres y hombres		Córtex frontal dorsolateral, corteza frontal inferior, lóbulo parietal superior medial y precúneo del hemisferio derecho. Circunvolución cingular medial (<i>midbody</i>) en la unión del lóbulo temporal posterior occipital y córtex visual del hemisferio izquierdo
Hale et al [79]	Diseño de bloques	Memoria de trabajo	Paradigma <i>span</i> inverso	10 TDAH 10 controles	Sí	Mujeres y hombres	Surco parietal izquierdo, giro supramarginal derecho, unión de lóbulo temporal posterior y lóbulo occipital del hemisferio derecho. Lóbulo parietal superior	Surco temporal posterior superior, área de Wernicke, unión del giro angular/occipital y giro del cíngulo medial
Ströhle et al [81]	Diseño <i>event-related</i>	Recompensa	Paradigma incentivo monetario con retraso	10 TDAH 10 controles	No	Hombres	Estriado ventral	Corteza orbitofrontal
Plichta et al [82]	Diseño <i>event-related</i>	Recompensa	Recompensa económica (recompensa pequeña e inmediata o recompensa mayor y demorada)	14 TDAH 12 controles	Sí	Hombres	Estriado ventral	Núcleo caudado dorsal y de la amígdala
Wolf et al [77]	Diseño <i>event-related</i>	Memoria de trabajo	Memoria de trabajo con retraso	12 TDAH 12 controles	Sí	Hombres	Córtex prefrontal ventrolateral izquierdo, cerebelo, regiones occipitales	Córtex prefrontal derecho, cíngulo dorsal izquierdo y cíneo izquierdo
Dibbets et al [88]	Diseño <i>event-related</i>	Inhibición motriz	<i>Go/no go</i>	16 TDAH 13 controles	Sí	Hombres		Córtex frontal medial derecho
Cubillo et al [89]	Diseño <i>event-related</i>	Atención	<i>Switch</i>	10 TDAH 14 controles	No	Hombres	Córtex prefrontal bilateral inferior, núcleo caudado y tálamo. Lóbulo parietal izquierdo	
		Atención	Paradigma <i>oddball</i>				Corteza prefrontal lateral izquierda y dorsolateral	

Tabla II. Hallazgos de neuroimagen funcional en adultos con TDAH (*cont.*).

	Diseño	Paradigma	Tarea	Muestra	Medicación	Sexo	Hallazgos
Cubillo et al [89]	Diseño <i>event-related</i>	Inhibición motriz	<i>Stop</i>	10 TDAH 14 controles	No	Hombres	Córtex promotor y frontal inferior bilateral, cíngulo anterior, estriado y tálamo derecho
Stark et al [84]	Diseño de bloques	Recompensa	Recompensa monetaria, evitación de castigo y <i>feedback</i> verbal	31 no clínicos (síntomas de TDAH)	No	Mujeres	Núcleo <i>accumbens</i> , corteza cingulada anterior, corteza orbitofrontal y amígdala
Wilbertz et al [85]	Diseño de bloques	Recompensa	Recompensa monetaria y no monetaria	28 TDAH 28 controles	Historia	Mujeres y hombres	Córtex orbitofrontal medial
Cubillo et al [94]	Diseño <i>event-related</i>	Atención	Atención sostenida	11 TDAH 15 controles	No	Hombres	Región frontoestriatoparietal lateral, corteza frontal inferior, estriado, tálamo, ínsula, núcleo <i>accumbens</i> y área suplementaria motora (pre-SMA)

TDAH: trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

nero. Utilizando la tarea *n-back*, se notificó que la activación de las regiones prefrontales era menor en el grupo con TDAH (incluyendo hombres y mujeres) en comparación con el grupo control. Con respecto a las diferencias en relación con el sexo, los sujetos varones con TDAH, en comparación con los controles varones, mostraron una actividad disminuida en el lóbulo frontal derecho, temporal, regiones subcorticales, lóbulo occipital izquierdo y cerebelo. En cambio, no se observaron diferencias entre mujeres con TDAH y mujeres controles. Asimismo, se encontraron correlaciones negativas entre la activación relacionada con la memoria de trabajo y el número de síntomas de hiperactividad en los pacientes varones y el número de síntomas de inatención en los pacientes femeninos. Esto refleja diferencias en cuanto a la actividad neural y los síntomas del TDAH en hombres y mujeres.

Recompensa

En los últimos años ha crecido el interés por estudiar el sistema motivacional relacionado con la recompensa en el TDAH. Hasta el momento, todos los estudios realizados con adultos, aunque si bien pocos, han encontrado anomalías en el procesamiento neural ante la recompensa. Las diferencias se han observado principalmente en el estriado ventral [81-83] y en el córtex orbitofrontal [81,84,85].

Además, algunos de los estudios han correlacionado estas alteraciones y la gravedad de los síntomas del TDAH [81-84].

En uno de los primeros estudios, Ströhle et al [81], para comprar la respuesta neuronal en la anticipación y en el momento de la recompensa en los adultos con TDAH, utilizó un paradigma de incentivo monetario con demora. Durante la anticipación a la recompensa, se observó una disminución en la activación del estriado ventral, mientras que en la respuesta al premio se producía una mayor activación de la corteza orbitofrontal, las regiones frontales laterales bilaterales, el caudado derecho y el putamen. Asimismo, durante la anticipación de la recompensa, se correlacionó negativamente la activación del estriado ventral con la autopercepción de los síntomas de hiperactividad e impulsividad.

Al estudiar la activación cerebral en una serie de elecciones entre dos opciones de recompensa económica (recompensa pequeña e inmediata o recompensa mayor y demorada), Plichta et al [82] comunicaron que tanto en el caso de recompensa inmediata los adultos con TDAH mostraron una disminución en la activación del estriado ventral y de la amígdala (bilateral). Por otra parte, las recompensas demoradas provocaban un aumento de la activación del núcleo caudado y de la amígdala (bilateral). Se encontró también una correlación significativa entre la autopercepción de la gravedad de

los síntomas del TDAH y la actividad en el núcleo caudado dorsal y de la amígdala en la condición de recompensa demorada.

Stark et al [84] observaron la anticipación de diferentes tipos de recompensa (recompensa monetaria, evitación de castigo y *feedback* verbal) en una muestra de 31 sujetos no clínicos femeninos que presentaban conductas relacionadas con TDAH (evaluadas por el cuestionario ASRS). En las tres condiciones se encontró una activación cerebral aumentada en el sistema de recompensa (núcleo *accumbens*, cíngulo anterior, córtex orbitofrontal y amígdala). El aumento más pronunciado se observó en la condición de recompensa monetaria, seguida por la de evitación de castigo y, finalmente, la activación menos elevada fue durante la condición de '*feedback* verbal' (retroalimentación verbal anticipada). Además, se observó una relación inversa entre el número y la gravedad de las conductas relacionadas con el TDAH y la activación del núcleo *accumbens*.

En otro estudio, Wilbertz et al [85] realizaron dos paradigmas de recompensa monetaria y no monetaria en un grupo con TDAH y un grupo control. En ambos se observó una activación en el estriado ventral y dorsal, y en el córtex orbitofrontal medial. En la condición de recompensa monetaria, esta activación fue más elevada que en la no monetaria. La diferencia entre grupos se dio durante la codificación del valor de recompensa, es decir, implicando un cambio motivacional. Parece ser que, en sujetos normales, una mayor recompensa se correlaciona con una mayor activación en el córtex orbitofrontal medial, mientras que en los sujetos con TDAH no se puede observar esta relación, lo que refleja una posible disfunción en el sistema de recompensa/motivación en sujetos con TDAH.

Finalmente, nuestro grupo [83] observó, en un estudio reciente, menor actividad en el estriado ventral bilateral en adultos con TDAH no medicados en comparación con controles, durante la anticipación a la recompensa, utilizando un paradigma de incentivo monetario con demora. La actividad neural observada en el núcleo *accumbens* de los pacientes se correlacionó negativamente con los síntomas de hiperactividad/impulsividad. Estos resultados señalan la implicación de la red neural de recompensa en la fisiopatología del TDAH en adultos.

Inhibición motora

Además de relacionarse con los circuitos que regulan la atención y la impulsividad, hay evidencia de la implicación en el TDAH de redes neuronales que

controlan la respuesta de la inhibición motriz. Esto parece suceder tanto en población infantil como en adultos con TDAH. El control de la respuesta de inhibición motriz se mide generalmente con tareas *go/no go* o *stop*, en las que los sujetos tienen que inhibir una respuesta motora a un estímulo *go* después de la presentación de señales *stop* o *no go* [48].

Schneider et al [86] también observaron déficits en la activación de las redes frontoestriatales y de la atención (parietal) en adultos con TDAH durante la ejecución de un paradigma *go/no go*, específicamente durante la condición de *no go*.

En un estudio con padres de niños con TDAH, también diagnosticados con el trastorno, Epstein et al [87] encontraron hipoactivaciones en áreas en el córtex frontal inferior, bilateral y en el caudado izquierdo en los pacientes en comparación con los controles. Estos resultados se correlacionaban con el desempeño en las medidas de atención de la tarea. Los pacientes también mostraron mayor activación en el lóbulo parietal inferior izquierdo y en el cíngulo anterior. Posteriormente, en un estudio realizado por Dibbets et al [88], se encontró mayor activación en pacientes que en controles en el córtex frontal medial derecho durante la respuesta *go*.

Finalmente, Cubillo et al [89] observaron una menor activación en pacientes con TDAH que en los controles en el córtex premotor y frontal inferior bilateral, el cíngulo anterior, el estriado y el tálamo derecho durante las respuestas de inhibición acertadas; y en el córtex frontal inferior derecho, el estriado y el tálamo bilateral cuando no conseguían inhibir la respuesta.

Los resultados de estos estudios apuntan a una activación reducida en las áreas frontoestriadas de los adultos con TDAH durante las tareas de inhibición motriz, congruentes con los resultados obtenidos con resonancia magnética funcional en niños con este trastorno [48,85,87,88,90-92].

Atención

A pesar de la importancia de la atención en el TDAH adulto, se han realizado muy pocos estudios de resonancia magnética funcional que investigan esta función. Además, todos proceden del mismo grupo de investigación.

Uno de los primeros estudios [89] estudió la atención utilizando la tarea *switch*. Simultáneamente, para investigar la inhibición motriz, se utilizó una tarea de *stop task*. El rendimiento de los sujetos con TDAH no variaba significativamente respecto a los controles. En cambio, en ambas tareas, en los adultos con TDAH se observó una activación redu-

cida en el córtex prefrontal bilateral inferior, el núcleo caudado y el tálamo. Además, exclusivamente, en la tarea *switch* se vio una reducción en la actividad del lóbulo parietal izquierdo. Adicionalmente, se pudo correlacionar de manera negativa la gravedad de los síntomas conductuales con una activación más extensa.

Cubillo et al [93], para comparar sujetos adultos con TDAH y controles, emplearon un paradigma *oddball*. Se halló una actividad reducida en la corteza prefrontal lateral izquierda y dorsolateral.

En un estudio más reciente Cubillo et al [94] utilizaron una tarea de atención sostenida, y en el grupo con TDAH se observó un déficit en la activación en el circuito frontoestriado-parietal lateral, sobre todo en la corteza frontal inferior, el estriado, el tálamo, la ínsula, el núcleo *accumbens* y el área suplementaria premotora. Además, se encontró una activación incrementada en las regiones posteriores del cerebro, como el cerebelo, la corteza parietal inferior y posterior, y en las regiones occipitales.

Conectividad funcional cerebral en estado de reposo

La conectividad funcional se define como la dependencia temporal de la actividad neuronal entre regiones cerebrales anatómicamente separadas. El estudio de la señal de baja frecuencia en la actividad cerebral a través del contraste BOLD en estado de reposo ha revelado patrones de actividad cortical sincronizados, lo que ha permitido describir la arquitectura funcional intrínseca del cerebro humano [95].

Originalmente, Raichle et al [96] describieron una 'red de regiones activadas por defecto' –*default mode network* (DMN)–, las cuales muestran una fuerte coherencia en actividad espontánea en estado de reposo (conectividad funcional), pero se suprimen durante la ejecución de tareas cognitivas que requieran atención. Recientemente, se ha observado que el TDAH se caracteriza por presentar alteraciones frontales, parietales y cerebrales, no sólo estructurales y funcionales, sino también en la conectividad funcional interregional, entre dichas zonas cerebrales, las cuales forman redes neurales [48].

En cuanto a hallazgos en niños con TDAH, la bibliografía indica una reducción en la conectividad funcional en las redes frontoestriatal, frontoparietal y frontocerebelar en estado de reposo [97,98]. Sin embargo, también se ha encontrado un aumento en la conectividad interregional entre el cíngulo anterior, el estriado y regiones temporo-cerebelares [98,99].

Sun et al [100] notificaron una menor conectividad entre el cíngulo anterior con la DMN, incluyendo la corteza prefrontal dorsomedial y el cíngulo posterior. Los resultados también mostraron una correlación negativa con el factor de la edad en controles, pero no en pacientes. Los autores proponen que podría haber un patrón de desarrollo anormal en las vías de interacción del cíngulo anterior y la DMN que podría explicar la neuropatología del TDAH.

Adicionalmente, un estudio realizado en adolescentes con TDAH también describe diferencias entre grupos en cuanto a conectividad funcional en estado de reposo, ya que se encontró un aumento en la conectividad funcional entre una región de interés que abarcaba todo el cíngulo anterior y regiones que incluían el tálamo, el cerebelo, la ínsula y el *pons*, bilateralmente [98].

De acuerdo con la bibliografía consultada, sólo hay un estudio de conectividad funcional en estado de reposo en adultos con TDAH, realizado por Castellanos et al [101]. Los resultados mostraron una menor conectividad entre los componentes anteriores y posteriores de la DMN; específicamente, entre la corteza prefrontal ventromedial (incluyendo el cíngulo anterior y el precúneo) y el cíngulo posterior. Además de tener un papel importante en la DMN, el cíngulo anterior se ha relacionado con procesos atencionales más introspectivos [102].

Fransson [103] observó una reorganización en la actividad intrínseca (DMN) durante tareas atencionales, y Weissman et al [104] describieron reducciones momentáneas en regiones que controlan la actividad frontal (cíngulo anterior) durante procesos atencionales; ambos en sujetos controles. Por otro lado, se observó mayor actividad (y, por tanto, incapacidad de supresión) en la DMN (cíngulo posterior y precúneo), lo que sugiere alteraciones en la red frontal-DMN en el TDAH.

Sonuga-Barke y Castellanos [105] proponen así la hipótesis de la interferencia en la inhibición. Si bien la DMN se relaciona con un patrón general de actividad no asociada a tareas cognitivas, principalmente en reposo, se ha observado que también puede persistir/influir durante procesos más dirigidos, ocasionando períodos de fluctuación entre un proceso y el otro. Sun et al [100] encontraron una disfunción de la conectividad del cíngulo anterior-posterior en población infantil, y el estudio de Castellanos et al [101] confirmó que estos cambios pueden persistir en la edad adulta. Así, se sugiere una disfunción en la interacción frontal-DMN como eje importante en la patología del TDAH.

En cuanto a la conectividad funcional durante las tareas cognitivas, el estudio de Wolf et al [77] obser-

vó que adultos con TDAH mostraron una menor activación en el momento de espera de la tarea en la corteza prefrontal ventrolateral izquierda, el cerebelo y las regiones occipitales. Tanto en el grupo control como en el grupo con TDAH, el análisis de componentes independientes mostró una red funcional neural que incluía regiones bilaterales estriatales del cíngulo y de la corteza prefrontal dorsolateral. Los pacientes con TDAH mostraron una menor conectividad en la corteza prefrontal ventromedial bilateral, el cíngulo anterior, el lóbulo parietal superior y el cerebelo. Sin embargo, también se observó un aumento en la conectividad funcional en la corteza prefrontal derecha, el cíngulo dorsal anterior izquierdo y el cúneo izquierdo. Los resultados sugieren que déficits funcionales en la región prefrontal ventromedial y alteraciones en la conectividad entre el cíngulo anterior y la corteza parietal están implicados en el funcionamiento/procesamiento de la memoria de trabajo en pacientes con TDAH.

Adicionalmente, Cubillo et al [87] observaron una menor conectividad funcional interregional en pacientes adultos con TDAH, no medicados, entre la región inhibitoria más importante, la corteza prefrontal inferior derecha, y otras regiones, que incluían la corteza prefrontal inferior izquierda, el tálamo, el cíngulo anterior y posterior, y regiones bilaterales temporoparietales. También se encontró menor conectividad entre el tálamo y el cíngulo posterior; ambos resultados durante la realización de una tarea de *stop*.

Ambos estudios encontraron déficits en la conectividad durante la realización de tareas cognitivas en áreas que se saben afectadas en el TDAH, tanto en niños como en adultos, principalmente la corteza prefrontal inferior, el cíngulo, regiones estriatales, parietales y cerebelares.

En resumen, los hallazgos en conectividad funcional indican que el TDAH no sólo involucra alteraciones volumétricas o funcionales en ciertas regiones particulares, sino que, posiblemente, también podría implicar una disfunción en las conexiones entre las áreas implicadas en la fisiopatología del TDAH.

Conclusiones

Los estudios de neuroimagen realizados en pacientes adultos con TDAH han permitido comprobar, desde un punto de vista neurobiológico, que el trastorno puede persistir en la edad adulta. Por otra parte, los resultados de los estudios señalan importantes similitudes entre las poblaciones infantiles

con TDAH y los adultos, pero también se observan diferencias, como sucede en los estudios genéticos o clínicos. Ello pone de manifiesto el aspecto evolutivo del TDAH con la edad. Cabe recordar que una parte de los niños diagnosticados con TDAH van a presentar una remisión en la edad adulta, por lo que muy probablemente, en aquéllos en los que persiste el trastorno en la edad adulta exista una mayor carga biológica. En su mayoría, los estudios de neuroimagen en pacientes adultos con TDAH señalan resultados similares a los encontrados en niños con este trastorno; principalmente, déficits estructurales y funcionales en el córtex frontal dorsolateral e inferior, el cíngulo anterior y regiones parietotemporales y cerebelares. También se han observado alteraciones en áreas del circuito de procesamiento de la recompensa, como el estriado ventral y la amígdala. Además, también en cuanto a conectividad, han observado alteraciones en la conectividad interregional entre estas regiones, conocidas por su implicación en la fisiopatología del TDAH, tanto durante la realización de tareas cognitivas como en estado de reposo. Estos hallazgos señalan la importancia de estudiar las disfunciones en los circuitos frontoestriatal-parietocerebelar en esta población, tanto durante tareas que involucren procesamiento ejecutivo o atencional como en estado de reposo.

Los resultados de los estudios de neuroimagen en adultos con TDAH han encontrado alteraciones tanto estructurales como funcionales en áreas cerebrales que se relacionan de una forma muy directa con la psicopatología del trastorno. Los problemas de inhibición del impulso, las alteraciones en la memoria de trabajo, así como la inestabilidad emocional que suelen presentar los adultos con TDAH se podrían explicar por estas disfunciones. Incluso la presencia de comorbilidades, como los trastornos por uso de sustancias o los trastornos de la personalidad del *cluster B* (trastorno límite o trastorno antisocial), podría estar relacionada con las alteraciones que se encuentran en el circuito de la recompensa o la amígdala.

Sin embargo, la bibliografía en adultos resulta todavía un poco inconclusa, debido a que todavía son pocos los estudios existentes y algunos de ellos muestran resultados incongruentes en relación con los hallazgos en niños con TDAH.

Esto podría deberse, sobre todo, al tamaño de las muestras que se han estudiado, ya que, hasta el momento, la mayoría de los estudios realizados cuenta con cifras no muy elevadas de pacientes adultos con TDAH, quizá por el hecho de que se trata de uno de los trastornos más difíciles de detectar en la edad

adulta. De igual forma, la presencia de comorbilidad en personas adultas con TDAH también podría afectar las muestras utilizadas para estudios, ya que es muy común en adultos con este trastorno la comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. Otro factor importante es la medicación. Son relativamente pocos los estudios en los que toda la muestra no cuenta con una historia de medicación. Estudios previos han señalado el posible efecto de fármacos estimulantes (medicamentos más utilizados en el tratamiento del TDAH) tanto en la estructura como en el funcionamiento cerebral. Otra variable importante es el género. Estudios recientes apuntan a diferencias en pacientes femeninos y masculinos con TDAH, por lo que el género podría ser también una limitación en los resultados de varios de los estudios, ya que muchos de éstos mezclan varones y mujeres para hacer los análisis.

Por esta razón, es importante, en futuros estudios, evitar la presencia de variables que puedan afectar los hallazgos observados en población adulta con TDAH y poder así comprobar si los déficits anatómicos y funcionales encontrados en niños persisten en la edad adulta.

Por otro lado, también resulta importante resaltar el potencial de los distintos estudios que apuntan hacia la diferenciación de un fenotipo que distinga las áreas o el funcionamiento que esté implicado en la fisiopatología de trastorno, con el fin de poder ofrecer no sólo mayor conocimiento en cuanto a la etiología del trastorno, sino también como posible herramienta de complemento en el diagnóstico diferencial para aquellos casos en los que se considere necesario.

Finalmente, cabe destacar que la presente revisión incluye los resultados encontrados en la búsqueda realizada en PubMed (Medline), descrita previamente. Se trata, por tanto, de una revisión exhaustiva de la bibliografía. Sin embargo, la falta de un análisis más sensible a los tamaños muestrales o a otros criterios de estructura podría representar una limitación.

Bibliografía

1. American Psychiatry Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition. Washington DC: APA; 1994.
2. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Burgués M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: the European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 19: 67.
3. NICE Clinical Guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2002; 21: 1-16.
4. Smalley SL, McGough JJ, Moilanen IK, Loo SK, Taanila A, Ebeling H, et al. Prevalence and psychiatric comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder in an adolescent Finish population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1575-83.
5. Pliszka SR. Psychiatric comorbidities in children with attention deficit hyperactivity disorder: implications for management. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 741-50.
6. Hudziak J, Todd RD. Familial subtyping of ADHD. *Curr Opin Psychiatry* 1993; 6: 489.
7. Soler PA, Gascón J. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. Comité de consenso de Catalunya en terapéutica de los trastornos mentales. 4 ed. Barcelona: Cysean; 2012.
8. Fernández-Jaén A, Calleja-Pérez B, Muñoz-Jareño N, López-Arribas S. Endofenotipos genómicos del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): S81-7.
9. Ramos-Quiroga JA, Ribasés M, Bosch R, Cormand-Rifá B, Casas M. Avances genéticos en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 3): S51-2.
10. Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC. Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2007; 37: 1681-92.
11. Roizblatt AS, Bustamante FV, Bacigalupo FI. Trastorno por déficit atencional con hiperactividad en adultos. *Red Med Chile* 2003; 131: 1195-201.
12. Matas M, MD. Approach to attention deficit disorder in adults. *Can Fam Physician* 2006; 52: 961-4.
13. Tamayo J. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Psicofarmacología On-Line* 2008. URL: <http://psocofarmacologia.info>.
14. Ramos-Quiroga JA, Chalita PJ, Vidal R, Bosch R, Palomar G, Prats L, et al. Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en adultos. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 1): S105-15.
15. Barkley RA, Murphy KR. Attention-deficit hyperactivity disorder: a clinical workbook. 2 ed. New York: Guilford Press; 1998.
16. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med* 2002; 53: 113-31.
17. Rubia K, Taylor E, Smith AB, Oksanen H, Overmeyer S, Newman S. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 138-43.
18. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1336-46.
19. Rubia K, Smith A, Taylor E. Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery for impulsiveness. *Child Neuropsychol* 2007; 30: 659-95.
20. Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364: 1919-31.
21. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 183-213.
22. Biederman J, Petty CR, Fried R, Doyle AE, Spencer T, Seidman LJ, et al. Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 129-36.
23. Bekker EM, Overtom CC, Kooij JJ, Buitelaar JK, Verbaten MN, Kenemans JL. Disentangling deficits in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1129-36.
24. Bekker EM, Overtom CC, Kenemans JL, Kooij J, De Noord I. Stopping and changing in adults with ADHD. *Psychol Med* 2005; 35: 807-16.
25. King JA, Colla M, Brass M, Heuser I, Von Cramon D. Inefficient cognitive control in adult ADHD: evidence from trial-by-trial Stroop test and cued task switching performance. *Behav Brain Funct* 2007; 3: 42-61.

26. Rapport LJ, Van Voorhis A, Tzelepis A, Friedman SR. Executive functioning in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol* 2001; 15: 479-91.
27. Epstein JN, Johnson DE, Varia IM, Conners CK. Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2001; 23: 362-71.
28. Murphy P. Inhibitory control in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord* 2002; 6: 1-4.
29. Boonstra A, Oosterlaan J, Sergeant J, Buitelaar J. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med* 2005; 35: 1097-108.
30. McLean A, Dowson J, Toone B, Young S, Bazanis E, Robbins TW, et al. Characteristic neurocognitive profile associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med* 2004; 34: 681-92.
31. Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2004; 18: 485-503.
32. Dige N, Wik G. Adult attention deficit hyperactivity disorder identified by neuropsychological testing. *Int J Neurosci* 2005; 115: 169-83.
33. Dige N, Maahr E, Backenroth-Ohsako G. Reduced capacity in a dichotic memory test for adult patients with ADHD. *J Atten Disord* 2010; 13: 677-83.
34. Epstein JN, Conners CK, Sitarenios G, Erhardt D. Continuous performance test results of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol* 1998; 12: 155-68.
35. Corbett B, Stanczak DE. Neuropsychological performance of adults evidencing attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14: 373-87.
36. Walker AJ, Shores EA, Trollor JN, Lee T, Sachdev PS. Neuropsychological functioning of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 115-24.
37. Malloy-Diniz L, Fuentes D, Leite WB, Correa H, Bechara A. Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 693-8.
38. Sonuga-Barke EJ. Psychological heterogeneity in AD/HD – a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 2002; 130: 29-36.
39. Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 593-604.
40. Emond V, Joyal C, Poissant H. Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale* 2009; 35: 107-14.
41. Duerden E, Tannock R, Dockstader C. Altered cortical morphology in sensorimotor processing regions in adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res* 2012; 1445: 82-91.
42. Dockstader C, Gaetz W, Cheyne D, Tannock R. Abnormal neural reactivity to unpredictable sensory events in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 376-83.
43. Rubia K, Cubillo A, Smith AB, Woolley J, Heyman I, Brammer MJ. Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 287-99.
44. Solanto MV, Schulz KP, Fan J, Tang CY, Newcorn JH. Event-related fMRI of inhibitory control in the predominantly inattentive and combined subtypes of ADHD. *J Neuroimaging* 2009; 19: 205-12.
45. Toplak ME, Dockstader C, Tannock R. Temporal information processing in ADHD: findings to date and new method. *J Neurosci Methods* 2006; 151: 15-29.
46. Vloet TD, Gilsbach S, Neufang S, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Neural mechanisms of interference control and time discrimination in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 356-67.
47. Wang L, Zhu C, He Y, Zang Y, Cao Q, Zhang H, et al. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 638-49.
48. Cubillo A, Rubia K. Structural and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 603-20.
49. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 433-44.
50. McAlonan GM, Cheung V, Chua SE, Oosterlaan J, Hung SF, Tang CP, et al. Age-related grey matter volume correlates of response inhibition and shifting in attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 123-9.
51. Filipek PA, Semrud-Clikeman M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997; 48: 589-601.
52. Trèmols V, Bielsa A, Soliva JC, Raheb C, Carmona S, Tomás J, et al. Head and body caudate differential abnormalities in ADHD: a manual ROI MRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2008; 163: 270-8.
53. Carmona S, Proal E, Hoekzema E, Gispert JD, Moreno I, Soliva JC, et al. Vento-striatal reductions underpin symptoms of hyperactivity and impulsivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 972-7.
54. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
55. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF 3rd, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 647-55.
56. Batty MJ, Liddle EB, Pitiot A, Toro R, Groom MJ, Scerif G, et al. Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 229-38.
57. Carmona S, Vilarroya O, Bielsa A, Tremols V, Soliva JC, Rovira M, et al. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2005; 389: 88-93.
58. Ivanov I, Bansal R, Hao X, Zhu H, Kellendonk C, Miller L, et al. Morphological abnormalities of the thalamus in youths with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 397-408.
59. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19649-54.
60. Shaw P, Lalonde F, Lepage C, Rabin C, Eckstrand K, Sharp W, et al. Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 888-96.
61. Soliva JC, Fauquet J, Bielsa A, Rovira M, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, et al. Quantitative MR analysis of caudate abnormalities in pediatric ADHD: proposal for a diagnostic test. *Psychiatry Res* 2010; 182: 238-43.
62. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2003; 362: 1699-707.
63. Tiemeier H, Lenroot RK, Greenstein DK, Tran L, Pierson R, Giedd JN. Cerebellum development during childhood and adolescence: a longitudinal morphometric MRI study. *Neuroimage* 2010; 49: 63-70.
64. Igual L, Soliva JC, Escalera S, Gimeno R, Vilarroya O, Radeva P. Automatic brain caudate nuclei segmentation and classification in diagnostic of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Comput Med Imag Grap* 2012; 36: 591-600.
65. Igual L, Soliva JC, Hernández-Vela A, Escalera S, Jiménez X, Vilarroya O, et al. A fully-automatic caudate nucleus segmentation of brain MRI: application in volumetric analysis of pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biomed Eng Online* 2011; 5: 10.

66. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 114-26.
67. Almeida-Montes LG, Ricardo-Garcell J, Barajas-De la Torre LB, Prado-Alcántara H, Martínez-García RB, Fernández-Bouzas A, et al. Clinical correlations of grey matter reductions in the caudate nucleus of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35: 238-46.
68. Depue BE, Burgess GC, Bidwell LC, Willcutt EG, Banich MT. Behavioral performance predicts grey matter reductions in the right inferior frontal gyrus in young adults with combined type ADHD. *Psychiatry Res* 2010; 182: 231-7.
69. Depue BE, Burgess GC, Willcutt EG, Ruzic L, Banich MT. Inhibitory control of memory retrieval and motor processing associated with the right lateral prefrontal cortex: evidence from deficits in individuals with ADHD. *Neuropsychologia* 2010; 48: 3909-17.
70. Hesslering B, Tebartz van Elst L, Thiel T, Haegele K, Hennig J, Ebert D. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2002; 328: 319-21.
71. Makris N, Biederman J, Valera EM, Bush G, Kaiser J, Kennedy DN, et al. Cortical thinning of the attention and executive function networks in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Cereb Cortex* 2007; 17: 1364-75.
72. Seidman LJ, Biederman J, Liang L, Valera EM, Monuteaux MC, Brown A, et al. Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol Psychiatry* 2011; 1; 69: 857-66.
73. Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Fernández VR, Picado M, Bosch, R. et al. Laminar thickness alterations in the fronto-parietal cortical mantle of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One* 2012; 7: e48286.
74. Hoekzema E, Carmona S, Ramos-Quiroga JA, Canals C, Moreno A, Richarte V, et al. Stimulant drugs trigger transient volumetric changes in the human ventral striatum. *Brain Struct Funct* 2012; Nov 27. [Epub ahead of print].
75. Makris N, Buka SL, Biederman J, Papadimitriou GM, Hodhe SM, Valera EM, et al. Attention and executive systems abnormalities in adults with childhood ADHD: a DT-MRI study of connections. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1210-20.
76. Konrad A, Dielentheis TF, El Masri D, Bayerl M, Fehr C, Gesierich T, et al. Disturbed structural connectivity is related to inattention and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 912-9.
77. Wolf RC, Plichta MM, Sambataro F, Fallgatter AJ, Jacob C, Lesch KP, et al. Regional brain activation changes and abnormal functional connectivity of the ventrolateral prefrontal cortex during working memory processing in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2252-66.
78. Valera EM, Faraone SV, Biederman J, Poldrack RA, Seidman LJ. Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 439-47.
79. Hale TS, Bookheimer S, McGough JJ, Phillips JM, McCracken JT. Atypical brain activation during simple and complex levels of processing in adult ADHD: an fMRI study. *J Atten Disord* 2007; 11: 125-39.
80. Valera EM, Brown A, Biederman J, Faraone SV, Makris N, Monuteaux MC, et al. Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD. *Am J Psychiatry* 2009; 167: 86-94.
81. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhaut F, Huss M, et al. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2008; 39: 966-72.
82. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hypo-responsiveness and hyper-responsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 7-14.
83. Carmona S, Hoekzema E, Ramos-Quiroga JA, Richarte V, Canals C, Bosch R, et al. Response inhibition and reward anticipation in medication-naïve adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a within-subject case-control neuroimaging study. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 2350-61.
84. Stark E, Bauer CJ, Merza M, Zimmermann M, Reuter MM, Plichta P, et al. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia* 2011; 49: 426-34.
85. Wilbertz L, Tebartz E, Delgado M, Maier S, Feige B, Philipsen A, et al. Orbitofrontal reward sensitivity and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2012; 60: 353-61.
86. Schneider ME, Krick CM, Retz W, Hengesch G, Retz-Junginger P, Reith W, et al. Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults – a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res* 2010; 183: 75-84.
87. Epstein JN, Casey BJ, Toney ST, Davidson MC, Reiss AL, Garrett A, et al. ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48: 899-913.
88. Dibbets P, Evers L, Hurks P, Marchetta N, Jolles J. Differences in feedback- and inhibition-related neural activity in adult ADHD. *Brain Cogn* 2009; 70: 73-83.
89. Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr* 2010; 44: 629-39.
90. Durston S, Tottenham NT, Thomas KM, Davidson MC, Eigsti IM, Yang Y, et al. Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 871-8.
91. Rubia K, Halari R, Smith AB, Mohammed M, Scott S, Giampietro V, et al. Dissociated functional brain abnormalities of inhibition in boys with pure conduct disorder and in boys with pure attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 889-97.
92. Pliszka SR, Glahn DC, Semrud-Clikeman M, Franklin C, Pérez R, Xiong J, et al. Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naïve or in long-term treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1052-60.
93. Cubillo A, Halari R, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2011; 193: 17-27.
94. Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* 2012; 48: 194-215.
95. Proal E, Álvarez-Segura M, De la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmati L, Castellanos FX. Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S3-10.
96. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676-82.
97. Cao QJ, Zang YF, Sun L, Sui M, Long X, Zou Q, et al. Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 2006; 17: 1033-6.
98. Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* 2007; 29: 83-91.
99. Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, et al. Altered resting-state functional connectivity patterns

- of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2006; 400: 39-43.
100. Sun L, Cao Q, Long X, Sui M, Cao X, Zhu C, et al. Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naïve boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2012; 201: 120-7.
101. Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 332-7.
102. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
103. Fransson P. How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* 2006; 44: 2836-45.
104. Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat Neurosci* 2006; 99: 971-8.
105. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 977-86.

The neuroanatomy of attention deficit hyperactivity disorder in adults: structural and functional neuroimaging findings

Summary. The objective of this work is to review the existing literature on findings from structural and functional magnetic resonance and connectivity. For a long time it was thought that children 'grew out' of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on reaching adolescence. Yet, it is now known that up to 70% of children who present ADHD in childhood go on to present symptoms in the behavioural and cognitive sphere in adulthood. Neuroimaging studies conducted in adults with ADHD have shown alterations in the brain at the structural and functional levels, and also in terms of connectivity. These findings have been observed mainly in the inferior frontal and dorsolateral prefrontal cortex, as well as in striatal, anterior cingulate, parietotemporal and cerebellar regions. However, certain inconsistencies have also been found, which may be related with the presence of comorbidity, a history of medication, gender-related differences and the small size of the sample used in some studies. Differences have also been noted in relation to studies carried out in children with ADHD. Hence the importance for future studies of avoiding the existence of variables that can affect the findings in ADHD in adults and, moreover, of being able to determine whether the anatomical and functional deficits continue into adulthood.

Key words. ADHD. Adults. Attention deficit. Connectivity. Functional magnetic resonance imaging. Hyperactivity. Neuroimaging. State of rest. Structural magnetic resonance imaging.