

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Algemene samenvatting

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is een van de meest voorkomende neuropsychiatrische stoornissen in de kindertijd en wordt gekenmerkt door persisterende en qua ontwikkeling ongepaste niveaus van aandachtsproblemen en/of hyperactiviteit en impulsiviteit, die zich dermate in verschillende situaties voordoen dat de symptomen interfereren met het dagelijks functioneren (American Psychiatric Association, 2013, 2000). De prevalentie van ADHD wordt volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) geschat op 6-7% van de populatie (Willcutt, 2012). ADHD heeft veelomvattende gevolgen voor het academisch en sociaal functioneren van kinderen (Biederman, 2005; Coghill et al., 2008), en persisteert tot in de adolescentie in 70% van de gevallen (Langley et al., 2010). ADHD-gerelateerde beperkingen kunnen onderliggend zijn aan daaropvolgende problemen in de volwassenheid, zoals geassocieerde psychopathologie, verminderde prestaties op school of werk, moeilijkheden in relaties met familieleden of vrienden, emotionele problemen en een laag zelfbeeld (Biederman et al., 2004, 1998; Wilens et al., 2002).

De wetenschappelijke gemeenschap zoekt al decennia naar een verklarend model voor ADHD. Ondanks het feit dat de meeste kinderen met ADHD aandachtsproblemen hebben heeft onderzoek naar de etiologische achtergrond van ADHD geen specifieke aandachtsdisfuncties kunnen vaststellen (e.g. verdeelde, selectieve of volgehouden) (Huang-Pollock et al., 2005). Invloedrijke theoretische modellen van ADHD hebben aandachtsproblemen dan ook als secundair beschouwd aan fundamentele problemen in gedragsinhibitie (Barkley, 1997), motivatie (Luman et al., 2005) of arousal (Sergeant, 2000; Zentall and Zentall, 1983).

Recenter, in tegenstelling tot deze unidimensionale modellen, wordt ADHD beschouwd als een heterogene stoornis waarin verschillende etiologieën tot eenzelfde klinisch fenotype kunnen leiden (Sonuga-Barke et al., 2010; Sonuga-Barke, 2002). Gebreken in gedragsinhibitie spelen alsnog een grote rol in deze nieuwe pogingen om ADHD te verklaren, in ieder geval in een subgroep van de populatie (Nigg et al., 2005). Tegelijkertijd zijn er echter onderzoekers die vraagtekens zetten bij de interpretatie van veel gebruikte taken waarvan verondersteld wordt dat ze essentiële evidentie verstrekken voor inhibitietheorieën van ADHD, en betogen zij dat eerdere resultaten werkelijk fundamentele aandachtsproblemen reflecteren (Alderson et al., 2007; Lijffijt et al., 2005). Dit zou een ironische wending geven aan wetenschappelijk onderzoek naar ADHD, en aandachtsproblemen wederom centraal stellen bij ADHD. Met dit proefschrift proberen we de bijdrage van inhibitie- versus aandachtsproblemen aan de neurobiologie van

ADHD verder te ontrafelen doormiddel van elkaar aanvullende technieken en methoden zoals Event-Related Potentials (ERP), ERP source imaging, functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) en neuropsychologie (Deel 1: Hoofdstukken 2, 3 en 4).

De tweede doelstelling van dit proefschrift is het onderzoeken van interventie effecten van neurofeedback, stimulantia en fysieke activiteit op ADHD symptomen, en het exploreren van de neurofysiologische effecten van deze behandelingen om de neurale mechanismen in kaart te brengen die onderliggend kunnen zijn aan veranderingen in gedrag. We zijn specifiek geïnteresseerd in de effecten van deze interventies op inhibitie-, aandachts- en arousal mechanismen die zijn geassocieerd met de psychopathologie van ADHD. Een beter begrip van de werkingsmechanismen kan onderzoek stimuleren naar nieuwe of meer effectieve behandelopties voor ADHD (Deel 2: Hoofdstukken 5, 6 en 7).

Studie opzet

De EEG/ERP en interventiestudies die deel uitmaken van dit proefschrift zijn gebaseerd op data van de Hersengymnastiek studie die van september 2010 tot januari 2015 heeft plaatsgevonden. Deze parallelle drieweg gerandomiseerde gecontroleerde multicenter studie was ontwikkeld om de effecten van theta/beta neurofeedback (NF), stimulantia met methylfenidaat (MPH) en fysieke activiteit (PA) te vergelijken op een breed scala aan uitkomstmaten, waaronder gedrags-, cognitieve en elektrofysiologische maten. Participanten kwamen in aanmerking voor deelname als ze de Nederlandse taal beheersten, tussen de 7-13 jaar oud waren, met een hoofddiagnose DSM-IV-TR ADHD, een geschat IQ>80 en wanneer er geen sprake was van een hoofddiagnose autisme spectrum stoornis of neurologische aandoeningen. De ADHD groep werd getest voordat de interventie van start ging (T0), direct na afloop van de interventie (T1) en zes maanden later na afloop van de interventie (T2). Parallel aan de interventiestudie werden normaal ontwikkelende kinderen (TD) van dezelfde leeftijd getest tijdens een eenmalige meting die identiek was aan de voormeting (T0) van de ADHD groep. De fMRI data was in een afzonderlijke studie verzameld met vergelijkbare ADHD en TD groepen als in de Hersengymnastiek studies.

SAMENVATTING VAN ONDERZOEKSRESULTATEN

HOOFDSTUK 2: ERP BRONLOKALISATIE VAN STOPPEN IN ADHD

Het doel van Hoofdstuk 2 was het bepalen van de invloed van vroege sensorische afwijkingen en daaropvolgende afwijkingen in aandachtsprocessen tijdens responsinhibitie in kinderen met ADHD gemeten met de Stop-Signal Task (SST). Vroege informatieverwerking zoals weerspiegeld in N1 en P2 amplitudes had geen differentiërend vermogen met betrekking tot kinderen met ADHD ($n=46$) en controle kinderen ($n=51$). Daaropvolgende N2 en P3 amplitudes waren echter gereduceerd in kinderen met ADHD. Bronlokalisatie van de verschillen in N2 (240-290ms na stop stimulus) toonden aan dat er alteraties waren in zowel het inhibitie- als ventraal aandachtssysteem, met verminderde activatie in respectievelijk de rechter inferior frontal gyrus (rIFG)/supplementary motor area (SMA), en rechter temporoparietal junction (rTPJ). De correlaties met prestatiepunten waren consistent met dit onderscheid gezien de samenhang tussen rIFG activatie en SSRT (inhibitie snelheid) en tussen rTPJ activatie en omissiefouten op go trials (aandacht). Bronlokalisatie van daaropvolgende P3 verschillen (320-420ms na stop stimulus) demonstreerde afwijkingen in een cognitief controlenetwerk, met verminderde activiteit in de anterior cingulate cortex (ACC) en SMA. Deze studie toont aan dat afwijkingen in het ventrale aandachtssysteem bijdragen aan de psychopathologie van ADHD en vormen daarmee een uitdaging voor de heersende opvatting dat inhibitieproblemen onderliggend zijn aan ADHD.

HOOFDSTUK 3: FMRI CORRELATEN VAN STOPPEN IN ADHD

Hoofdstuk 3 borduurde voort op Hoofdstuk 2 door de specificiteit van het neurale netwerk dat onderliggend is aan responsinhibitie te onderzoeken. Hiervoor werd een streng gecontroleerde versie van de SST ontwikkeld die werd afgenomen terwijl er fMRI data werd geregistreerd van kinderen met ADHD ($n=21$) en controle kinderen ($n=17$). De vernieuwde SST controleerde voor het aandachtvangende effect van stop stimuli. De studie die beschreven wordt in dit hoofdstuk moest verduidelijken of eerdere fMRI bevindingen met de SST beïnvloedt werden door aandachtsprocessen. De resultaten gaven aan dat kinderen met ADHD de rIFG/insula en dmPFC minder activeerden dan controle kinderen tijdens succesvolle inhibitie. Deze studie bevestigt dat kinderen met ADHD kerngebieden van het inhibitienetwerk minder sterk rekruteren, terwijl er gecontroleerd werd voor aandachtsprocessen.

HOOFDSTUK 4: BRONLOKALISATIE VAN AANDACHT IN ADHD

In Hoofdstuk 4 onderzochten we de onderliggende neurale netwerken die gerelateerd zijn aan moeilijkheden met het richten van aandacht op taakrelevante gebeurtenissen in kinderen met ADHD, zoals gemeten met de oddball taak. Deze studie completeerde Hoofdstuk 2 en Hoofdstuk 3 door een template te verschaffen van typische aan aandacht-gerelateerde hersenactivatie die wellicht geassocieerd is met vertekende effecten van aandachtsprocessen tijdens inhibitietaken. De resultaten demonstreerden verminderde P3b amplitudes in de ADHD groep ($n=36$) vergeleken met de controlegroep ($n=49$). Bronlokalisatie van de P3b verschillen (310-410ms na oddball stimulus) liet verminderde activatie zien in anterieure frontale (Brodmann gebied [BA]10) en temporopariëtale gebieden (BA39 en 19) in de linker hemisfeer in de ADHD groep. Reducties in P3b amplitude waren gerelateerd aan meer aandachts- en hyperactiviteit/impulsiviteit problemen in de ADHD groep. Deze studie levert bewijs voor afwijkingen in zowel top-down (anterieure frontale cortex) als bottom-up (inferieure pariëtale/superieure temporale cortex) aandacht-gerelateerde hersengebieden, welke onderliggend kunnen zijn aan P3b amplitude reducties in kinderen met ADHD.

HOOFDSTUK 5: GEDRAGSEFFECTEN VAN NEUROFEEDBACK EN STIMULANTIA

In Hoofdstuk 5 onderzochten we de effecten van theta/beta neurofeedbackbehandeling (NF: $n=38$), stimulantia met optimaal getitreerde methylfenidaat (MPH: $n=31$), en fysieke activiteit (PA: $n=34$) als semi-actieve controleconditie, op ADHD symptomatologie en psychosociaal functioneren. De primaire doelstelling was de vergelijking van NF en MPH op behandel-effectiviteit, en de vergelijking van NF en PA, om te achterhalen of NF specifieke behandel-effecten kan induceren. Volgens de ouderrapportages namen de hyperactiviteit/impulsiviteit symptomen af voor alle drie de behandelingen ($\eta_p^2= 0.24-0.25$, $p<0.001$), terwijl aandachtsproblemen meer afnamen in de MPH groep dan de NF en PA groepen ($\eta_p^2= 0.17$, $p<0.01$). Volgens de leerkrachtrapportages namen symptomen op alle maten meer af in de MPH groep dan de NF en PA groepen ($\eta_p^2= 0.15-0.32$, $p<0.001$). De effecten van NF en PA waren vergelijkbaar op alle uitkomstmaten. Hoewel ouder en leerkracht verwachtingen van behandel-succes voor de start van de behandelingen vergelijkbaar waren voor de verschillende interventies, vonden we alleen in de neurofeedback groep een samenhang tussen hogere verwachtingen van behandel-succes volgens de ouders en grotere gerapporteerde verbeteringen op aandacht. Samengevat vonden we in deze studie dat optimaal getitreerde MPH superieure effecten veroorzaakte ten opzichte van NF en PA in het verminderen van ADHD symptomen.

HOOFDSTUK 6: EEG EFFECTEN VAN NEUROFEEDBACK EN STIMULANTIA

Deze studie had als doel om vast te stellen of NF en/of MPH blijvende veranderingen kunnen bewerkstelligen in arousal/aandacht mechanismen in de hersenen, en of deze effecten generaliseren naar een actieve taaksituatie. Laatstgenoemde is van belang gezien de zorgen die er zijn over de generalisatie van NF effecten (gedrag en prestatie) naar het klaslokaal. In Hoofdstuk 6 onderzochten we daarom EEG power spectra voor en na NF ($n=29$) vergeleken met MPH ($n=25$) en PA ($n=27$) gedurende rustcondities (ogen open en ogen dicht) en een actieve (inspannende) taakconditie (Stop-Signal Task). Zowel NF als MPH resulteerden in soortgelijke reducties in theta power van pre- naar postinterventie tijdens de ogen open rustconditie vergeleken met PA ($\eta_p^2=.08$ en $.12$). In de NF groep waren grotere theta reducties gerelateerd aan grotere verbeteringen in ADHD symptomen. Tijdens de taakconditie liet echter alleen de MPH groep reducties zien in theta en alpha power vergeleken met PA ($\eta_p^2=.10$ en $.12$). Samengevat vonden we evidentie voor specifieke neurofysiologische effecten van theta/beta NF en MPH interventies. Echter, voor de NF groep generaliseerden deze effecten niet naar een actieve taakconditie wat mogelijk de mindere effecten van NF kan verklaren in het klaslokaal.

HOOFDSTUK 7: ERP EFFECTEN VAN NEUROFEEDBACK EN STIMULANTIA

In Hoofdstuk 7 gingen we dieper in op taak-gerelateerde effecten van NF ($n=32$), vergeleken met MPH ($n=25$) en PA ($n=24$) in kinderen met ADHD, doormiddel van event-related potentials (ERP) indices van responsinhibitie gemeten met de Stop-Signal Task. Deze studie had als doel om na te gaan of NF en/of MPH invloed kunnen hebben op kernafwijkingen in responsinhibitie, welke zijn geassocieerd met ADHD en een belangrijke rol spelen in theoretische modellen van deze stoornis. Enkel de MPH groep vertoonde een specifieke toename van P3 amplitudes vergeleken met NF ($\eta_p^2=.12$) en PA ($\eta_p^2=.28$), die gerelateerd bleken te zijn aan verbeteringen in responsinhibitie (inhibitiesnelheid). Bronlokalisatie van de medicatie effecten op P3 amplitudes gaf aan dat hersenactivatie vooral toenam in de thalamus en striatum. Concluderend, alleen stimulantia resulteerde in verbeterd hersenfunctioneren. Deze resultaten zijn in overeenstemming met recente twijfels ten aanzien van de effectiviteit en specificiteit van neurofeedback als behandeling voor ADHD.

ALGEMENE DISCUSSIE

DEEL I - AANDACHT VOOR INHIBITIE

De discussie van de bevindingen van Deel I van dit proefschrift kunnen in grote lijnen gescheiden worden op (1) of inhibitieproblemen daadwerkelijk terug te zien in de neurobiologie van ADHD en niet in werkelijkheid aandachtsproblemen reflecteren, en (2) of inhibitieproblemen onderliggend zijn aan secundaire problemen in andere EF domeinen, in het bijzonder aandachtsproblemen, zoals Barkley aangeeft in zijn theorie van ADHD.

De eerste kwestie vindt zijn oorsprong in fundamenteel onderzoek naar inhibitiemechanismen bij gezonde participanten. Verschillende onderzoeksgroepen hebben een belangrijk methodologisch probleem vastgesteld in de SST, namelijk dat stop stimuli door hun infrequente verschijning, net als oddball (doel) stimuli een aandachtvangend effect hebben (Pauls et al., 2012; Sharp et al., 2010). Conventionele contrasten in fMRI studies controleren niet voor dit effect (Pauls et al., 2012). Bovendien maakt de rIFG, die geassocieerd is met responsinhibitie en ADHD, ook deel uit van het ventraal aandachtsysteem dat betrokken is bij de detectie van doelstimuli (Corbetta et al., 2002; Hampshire et al., 2010; Rubia et al., 2010). De fMRI studie in Hoofdstuk 3 maakte gebruik van een streng gecontroleerde SST versie waarin gecontroleerd werd voor het aandachtvangende effect van stopstimuli. Ondanks deze conservatieve benadering vonden we bewijs voor de functionele specificiteit van dit netwerk in responsinhibitie, waaronder de rIFG, en bevestigde we dat dit inhibitiernetwerk minder geactiveerd is in kinderen met ADHD. De ERP bronlokalisatie studie, zoals beschreven in Hoofdstuk 2, verstreekte aanvullend bewijs voor de specificiteit van de rIFG en de rol van dit hersengebied in inhibitieproblemen bij ADHD. Ten eerste omdat verschillende gebieden opvallend overeenkwamen met onze fMRI studie en eerdere fMRI studies, met name de rIFG. Ten tweede omdat de rIFG activatie negatief was gerelateerd aan inhibitiesnelheid (SSRT), in tegenstelling tot de rTPJ, welke was gerelateerd aan omissie fouten tijdens de go conditie en ook verminderd geactiveerd was in kinderen met ADHD. Deze dissociatie is voornamelijk belangrijk gezien dat de rIFG en rTPJ deel lijken uit te maken van hetzelfde ventraal aandachtsysteem (Corbetta et al., 2008). Als derde, hoewel indirecter, is een laatste validatie van de specificiteit van de rIFG in responsinhibitie het feit dat in de ERP bronlokalisatie studie in Hoofdstuk 4 - waarin gebruik werd gemaakt van een klassieke aandachtstaak (oddball taak) – geen bewijs werd gevonden voor verschillen in de rIFG. De oddball taak kan gezien worden als een SST, maar dan zonder de inhibitievereisten, slechts het aandachtvangende effect van infrequente oddball stimuli.

De tweede kwestie kan gezien worden als een meer formele test van Barkley's inhibitie theorie van ADHD, waarin gesteld wordt dat inhibitieproblemen voorafgaan aan andere EF en aandachtsproblemen. In andere woorden, hoe fundamenteel zijn de inhibitieproblemen die we eerder vaststelden bij ADHD? In Hoofdstuk 2 hebben we deze vraag behandeld doormiddel van de lokalisatie van afwijkende ERP componenten tijdens de SST. Deze benadering stelde ons in staat om zowel een hoge temporele als spatiële resolutie te verkrijgen van processen die gerelateerd zijn aan het stoppen van prepotente motorresponsen. Overeenkomstig met de literatuur vonden we gereduceerde N2 amplitudes (265ms na de stop stimulus) en gereduceerde P3 amplitudes (370ms na de stop stimulus) in kinderen met ADHD, maar geen afwijkingen in vroegere cognitieve processen. Een interessante bevinding was dat de bronlokalisatie wees op niet alleen verminderde activiteit in een typisch inhibitienetwerk (rIFG en SMA) maar ook in een belangrijke hub van het ventraal aandachtssysteem, de rechter temporopariëtale junctie (rTPJ). Dit netwerk ondersteunt de heroriëntatie van aandacht naar opvallende en relevante omgevingsstimuli (Corbetta et al., 2008). Gezien het feit dat dit ventraal aandachtssysteem betrokken was in dezelfde 50ms (240-290ms na stop stimulus) als het inhibitienetwerk, vormen deze bevindingen een uitdaging voor Barkley's inhibitie theorie van ADHD. Deze bevindingen brengen op zijn minst aandachtsproblemen van zijnde secundair in een keten van afwijkingen, naar gelijktijdig met inhibitieproblemen. We gebruiken een 50ms tijdsinterval om tot een adequate signaal-ruis verhouding te komen. Het blijft daarom onduidelijk of en hoe de afwijkingen in de twee netwerken elkaar opvolgen in deze korte tijdsperiode.

Het zal wellicht niet verrassend zijn dat het heroriënteren van aandacht en responsinhibitie nauw verbonden zijn met elkaar in de SST. Dit wordt mooi gedemonstreerd in een studie die een gemodificeerde go/no-go taak gebruikte waarin aanwijzingen werden gevonden voor een functionele segregatie binnen de rIFG, waarin het achterste gedeelte (pIFG) specifiek betrokken was bij responsinhibitie en een meer dorsaal gelegen inferieure frontale junctie (IFJ) betrokken was bij de heroriëntatie van aandacht (Chikazoe et al., 2009). Als we nader kijken naar onze bevindingen van de N2 bronlokalisatie in Hoofdstuk 2, duiden de activatiepatronen wellicht ook op eenzelfde segregatie binnen de rIFG. In de 3-dimensionele weergave van de activatieverschillen zijn twee loci zichtbaar binnen de grotere rIFG cluster, die corresponderen met een meer dorsaal gelegen IFJ en een meer inferieur gelegen IFG. Het is mogelijk dat de afwijkingen in zowel de rTPJ als de rIFJ loci deel uitmaken van het ventraal aandachtssysteem in kinderen met ADHD.

De resultaten van deel I van dit proefschrift suggereren dat er sprake is van

inhibitieproblemen in de neurobiologie van ADHD; inhibitieproblemen lijken echter minder fundamenteel bij ADHD dan gesteld wordt in Barkley's theorie van ADHD. Afwijkingen in het ventraal aandachtssysteem spelen een grotere rol in de neurobiologie van ADHD dan doorgaans wordt gedacht.

DEEL II – HERSENGYMNASTIEK?

Tijdens de conceptualisatie en uitvoering van de huidige interventiestudie, Hersengymnastiek, werd de effectiviteit van neurofeedback als behandeling voor ADHD omschreven als “effectief en specifiek” door Arns en collega's (2009) in een meta-analyse waarin zowel gecontroleerde als niet gecontroleerde studies werden opgenomen, of meer voorzichtig omschreven als “een veelbelovend alternatief” in de meeste andere reviews (Gevensleben et al., 2012; Lofthouse et al., 2012; Moriyama et al., 2012), hoewel sommigen meer sceptisch waren omtrent de effectiviteit van theta/beta neurofeedback als behandeling voor ADHD (Loo and Makeig, 2012). In 2013 verscheen er een invloedrijke meta-analyse die was uitgevoerd door de Europese ADHD richtlijnen groep (EAGG) waarin nader werd gekeken naar de effectiviteit van non-farmacologische interventies, waaronder neurofeedback (Sonuga-Barke et al., 2013). In vergelijking met andere reviews over dit onderwerp, werden er strenge selectiecriteria gebruikt om te verzekeren dat alleen wetenschappelijk-methodologisch strikte studies werden opgenomen. Een belangrijk aspect van deze meta-studie was dat er een onderscheid werd gemaakt tussen meest proximale beoordelingen (meestal niet geblindeerd en het dichtst betrokken bij de therapeutische setting, meestal ouders) en waarschijnlijk geblindeerde beoordelingen (meestal geblindeerd of verder weg van de therapeutische setting, meestal leerkrachten). De resultaten toonden aan dat de medium-groote effecten gerapporteerd door de meest proximale informanten werden gereduceerd tot non-significant wanneer alleen waarschijnlijk geblindeerde beoordelingen werden beschouwd. Hoewel de auteurs meer nadruk legden op de interpretatie dat deze tegengestelde bevindingen een bias van de meest proximale informanten weerspiegelden, die meer geneigd zijn om interventie effecten positief te evalueren vanwege hun (tijds)investering in de behandeling, kan een alternatieve verklaring zijn dat de behandel-effecten niet generaliseren naar het klaslokaal (waarschijnlijk geblindeerde informanten waren meestal leerkrachten). Momenteel wordt de effectiviteit van neurofeedback nog intensief bediscussieerd door wetenschappers en klinici. De bevindingen van Deel II van dit proefschrift zullen worden besproken aan de hand van de tweedeling meest proximale (ouders) en waarschijnlijk geblindeerde (leerkrachten) informanten, omdat dit onderscheid ons nuttig lijkt

in de afweging of er sprake is van bias of generalisatie effecten.

De eerste doelstelling van Hersengymnastiek was de vergelijking van neurofeedback met stimulantia (methylfenidaat, MPH) op gedragsmaten van ADHD symptomen om erachter te komen of theta/beta neurofeedback een levensvatbaar alternatief is voor medicamenteuze behandeling. De tweede doelstelling was de vergelijking tussen neurofeedback en fysieke activiteit (PA) als semi-actieve controlegroep, om te controleren voor non-specifieke effecten zoals ouderlijke betrokkenheid en individuele aandacht. Deze vergelijking maakt het mogelijk om specifieke behandel-effecten te onderzoeken, of behandel-effecten die specifiek gerelateerd zijn aan het veranderen van hersenactiviteit – het beoogde effect van neurofeedback.

Volgens de meeste ouder- en leerkrachtmaten was methylfenidaat effectiever in het verminderen van ADHD symptomen dan neurofeedback en fysieke activiteit (grote effectgroottes). Het is vermeldingswaardig dat de studie van Ogrim en collega's (2013) de enige andere studie is die superieure effecten aantoonde voor medicatie vergeleken met neurofeedback, terwijl twee andere studies vergelijkbare effecten vonden voor neurofeedback en medicamenteuze behandeling (Duric et al., 2012; Meisel et al., 2013). Deze discrepantie is mogelijk te verklaren doordat Ogrim en collega's een dubbelblinde medicatiemanagement procedure gebruiken in een derde van de participanten in de medicatiegroep - een vergelijkbare procedure als in onze studie - wat heeft kunnen leiden tot meer optimale doseringen, en hiermee grotere klinische effecten. Hoewel neurofeedback minder effectief lijkt te zijn dan optimaal getitreerde methylfenidaat in het verminderen van ADHD symptomen, zou er wel sprake kunnen zijn van kleinere specifieke effecten. De vergelijking tussen neurofeedback en fysieke activiteit - ontwikkeld om te controleren voor non-specifieke effecten - kon echter geen bewijs hiervoor leveren. Neurofeedback was niet effectiever dan fysieke activiteit in het verminderen van ADHD symptomatologie.

In een exploratieve analyse vonden we dat ouders kleine verbeteringen over de tijd rapporteerden in aandacht in de neurofeedback groep, in tegenstelling tot de leerkracht (in deze analyse is dus niet gecontroleerd voor non-specifieke effecten). Deze discrepantie komt overeen met de meta-studie van Sonuga-Barke en collega's (2013), waarin alleen effecten werden gevonden voor de meest proximale beoordelingen (meestal ouders), maar niet voor de waarschijnlijk geblindeerde beoordelingen (meestal leerkrachten). De auteurs suggereerden, zoals we eerder beschreven, dat de eerste soort beoordeling wellicht een bias weerspiegelt. Wij waren in staat om een van zulke vertekeningen, namelijk pre-interventie verwachting van behandel-succes, empirisch te onderzoeken om na te gaan of verwachting invloed heeft gehad op

door ouders en leerkracht-gerapporteerde veranderingen op de nameting. Het bleek dat alleen voor de neurofeedback groep hogere verwachtingen van de ouders voorspellend waren voor grotere gerapporteerde verbeteringen in aandacht door ouders. Bovendien, hoewel niet vermeld in Hoofdstuk 5, werden de tijdseffecten op door ouders gerapporteerde aandachtsproblemen gereduceerd tot non-significant wanneer er gecorrigeerd werd voor pre-interventie verwachting

In Hoofdstuk 6 en Hoofdstuk 7 hadden we de mogelijkheid om de neurale mechanismen die onderliggend kunnen zijn aan interventie effecten op gedrag verder te bestuderen. Het was verrassend, gezien het feit dat we geen bewijs vonden voor specifieke gedragsverbeteringen na neurofeedbackbehandeling, dat we wel reducties vonden in theta power in zowel de neurofeedback als medicatie groepen vergeleken met de controlegroep tijdens een ogen open rustconditie. De theta reductie in de neurofeedbackgroep was betekenisvol gezien de gedragscorrelaten, waarbij hogere theta power voor de behandeling voorspellend was voor grotere symptoom reducties gerapporteerd door de ouders, en grotere reducties in theta power van voor naar na de behandeling samenhangen met grotere symptoom reducties gerapporteerd door de ouders. Deze bevindingen komen nauw overeen met Gevensleben en collega's (2009a). Onze bevindingen voegen ook nieuwe informatie toe aan de literatuur, doordat we een (inspannende) taak-gerelateerde conditie (SST) hebben meegenomen om vast te stellen of elektrofyysiologische effecten ook generaliseren naar een context die ecologisch gezien meer valide is als proxy voor het klaslokaal. In tegenstelling tot de kinderen die medicatie kregen, vertoonden kinderen die neurofeedback hadden ontvangen geen theta reductie tijdens de taakconditie. Dit lijkt erop te wijzen dat de effecten van neurofeedback niet generaliseren naar een actieve taakconditie. Deze resultaten zijn consistent met de gedragsbevindingen en de meta-analyse van Sonuga-Barke (2013). Er is een interessante tegenstelling vast te stellen, namelijk, uit Hoofdstuk 5 blijkt dat door ouders gerapporteerde symptoomreducties (gedeeltelijk) werden verklaard door verwachtingen met betrekking tot behandelingsucces, welke waarschijnlijk non-specifiek effecten of bias weerspiegelen, terwijl uit Hoofdstuk 6 blijkt dat door ouders gerapporteerde symptoomreducties gerelateerd waren aan reducties in theta power, waaruit juist blijkt dat er sprake is van specifieke behandelings-effecten. Hoewel deze bevindingen met elkaar in tegenstelling lijken, is het mogelijk dat neurofeedback zowel sterke non-specifieke effecten induceert als kleinere specifieke effecten die niet generaliseren.

De ERP bevindingen van de SST in Hoofdstuk 7 specificeren de bevindingen van de differentiële effecten van neurofeedback en medicatie uit het voorgaande Hoofdstuk 6 verder. De hoofdbevinding van Hoofdstuk 7 was een specifieke toename in P3 amplitude in de

medicatiegroep die samenhang met verbeteringen in responsinhibitie. Er werden echter geen specifieke effecten gevonden voor de neurofeedbackgroep. Deze resultaten komen overeen met Ogrim en collega's (2013) die superieure effecten vonden in P3 amplitude toenames in de medicatiegroep vergeleken met non-responders en neurofeedback.

Concluderend is vast te stellen dat de verschillende resultaten van Deel II van dit proefschrift de effectiviteit van theta/beta neurofeedback als behandeling voor ADHD niet kunnen bevestigen. Hoewel kinderen die de neurofeedbackbehandeling hadden gevolgd wel enige specifieke elektrofysiologische effecten vertoonden, generaliseerden deze effecten niet naar een taak-gerelateerde context, waarmee wellicht de verminderde effectiviteit van neurofeedback in de klas verklaard kan worden. Stimulantia met methylfenidaat daarentegen resulteerde in specifieke en superieure gedrags- en elektrofysiologische effecten vergeleken met neurofeedbackbehandeling en de controleconditie, fysieke activiteit.

REFERENTIES

- Alderson, R., Rapport, M., Kofler, M., 2007. Attention-deficit/hyperactivity disorder and behavioral inhibition: a meta-analytic review of the stop-signal paradigm. *Journal of Abnormal Child Psychology* 35, 745–758. doi:10.1007/s10802-007-9131-6
- American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC.
- American Psychiatric Association, 2013. *The diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5*. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington.
- Barkley, R.A., 1997. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin* 121, 65–94.
- Biederman, J., 2005. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological psychiatry* 57, 1215–20. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.020
- Biederman, J., Faraone, S.V., Taylor, A., Sienna, M., Williamson, S., Fine, C., 1998. Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: findings from a longitudinal clinical sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37, 305–313. doi:10.1097/00004583-199803000-00016
- Biederman, J., Faraone, S. V., Monuteaux, M.C., Bober, M., Cadogen, E., 2004. Gender effects on attention-deficit/hyperactivity disorder in adults, revisited. *Biological Psychiatry* 55, 692–700. doi:10.1016/j.biopsych.2003.12.003
- Coghill, D., Soutullo, C., d'Aubuisson, C., Preuss, U., Lindback, T., Silverberg, M., Buitelaar, J., 2008. Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on the patient and family: results from a European survey. *Child and adolescent psychiatry and mental health* 2, 31. doi:10.1186/1753-2000-2-31
- Huang-Pollock, C.L., Nigg, J.T., Carr, T.H., 2005. Deficient attention is hard to find: Applying the perceptual load model of selective attention to attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 46, 1211–1218. doi:10.1111/j.1469-7610.2005.00410.x
- Langley, K., Fowler, T., Ford, T., Thapar, A.K., van den Bree, M., Harold, G., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Thapar, A., 2010. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *The British journal of psychiatry* 196, 235–240. doi:10.1192/bjp.bp.109.066274
- Lijffijt, M., Kenemans, J., Verbaten, M., van Engeland, H., 2005. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *Journal of Abnormal Psychology* 114, 216–222. doi:10.1037/0021-843X.114.2.216
- Luman, M., Oosterlaan, J., Sergeant, J. a, 2005. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clinical psychology review* 25, 183–213. doi:10.1016/j.cpr.2004.11.001
- Nigg, J.T., Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Sonuga-Barke, E.J.S., 2005. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry* 57, 1224–30. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.025
- Sergeant, J., 2000. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 7–12.

- Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., Thompson, M., 2010. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 49, 345–55.
- Sonuga-Barke, E.J.S., 2002. Psychological heterogeneity in AD/HD--a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behavioural brain research* 130, 29–36.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Spencer, T.J., 2002. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annual review of medicine* 53, 113–131. doi:10.1146/annurev.med.53.082901.103945
- Willcutt, E.G., 2012. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 9, 490–9. doi:10.1007/s13311-012-0135-8
- Zentall, S., Zentall, T., 1983. Optimal stimulation: a model of disordered activity and performance in normal and deviant children. *Psychological bulletin* 94, 446–471.

