

University of Groningen

Toestandregulatie, hersenlateralisatie en ADHD-symptomatologie bij volwassenen

Mohamed, Saleh M. H.; Geuze, Reint H.; Borger, Norbert A.; Meere, van der, Jaap J.

Published in:
 Neuropraxis

DOI:
[10.1007/s12474-017-0155-6](https://doi.org/10.1007/s12474-017-0155-6)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
 Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
 2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Mohamed, S. M. H., Geuze, R. H., Borger, N. A., & Meere, van der, J. J. (2017). Toestandregulatie, hersenlateralisatie en ADHD-symptomatologie bij volwassenen. *Neuropraxis*, 21(3), 49-57. <https://doi.org/10.1007/s12474-017-0155-6>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Toestandregulatie, hersenlateralisatie en ADHD-symptomatologie bij volwassenen

Saleh M. H. Mohamed · Reint H. Geuze · Norbert A. Börger · Jaap J. van der Meere

Samenvatting

Dit onderzoek betreft de relatie tussen zelfrapportage van *attention-deficit hyperactivity disorder* (ADHD) symptomatologie (zoals gedefinieerd in de DSM V) en het toestandregulatiemodel van Sanders, hersenlateralisatie en zelfmonitoring bij 84 volwassenen (universiteitsstudenten). Sanders' model maakt een onderscheid tussen cognitieve informatieverwerkingsprocessen (input, centrale processen en outputprocessen) en de energetische processen die nodig zijn om de cognitieve processen operationeel te houden. Van afwijkende lateraliteit is sprake als een van beide hemisferen suboptimaal functioneert. Zelfmonitoring betreft de bewustwording van eigen fouten tijdens de uitvoering van een taak en het aanpassen van de responsstrategie (voorzichtiger worden) na een gemaakte fout. De energetische manipulatie bestond uit het aanbieden van een laterale lexicale decisietaak onder drie snelheden (snel, medium en traag). Volgens Sanders' model zal het snel dan wel langzaam aanbieden van stimuli leiden tot een motorische over- respectievelijk onderactivatie wanneer de proefpersoon zijn toestand niet optimaal reguleert. Bij de laterale lexicale decisietaak moest de deelnemer beslissen of een stimulistekst, die werd gepresenteerd in het linker of rechter visuele gezichtsveld, een woord of een non-woord was. De uitkomsten laten zien dat bij deelnemers die hoger scoren op ADHD-symptomen de linkerhemisfeer minder snel stimuli verwerkt bij het langzaam aanbieden van stimuli. Ook het zelfmonitoren verloopt bij hen dan minder optimaal. We concluderen dat via zelfrapportage verkregen ADHD-symptomen samenhangen met een gebrekkige toestandregulatie en een afwijkende lateralisatie.

Trefwoorden ADHD · zelfrapportage · cognitieve informatieverwerking · hersenlateraliteit · lexicale decisietaak

Inleiding

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is een neuropsychologische stoornis die wordt gekenmerkt

S. M. H. Mohamed · R. H. Geuze · N. A. Börger · J. J. van der Meere (✉)

Afdeling Klinische en Ontwikkelingsneuropsychologie,
Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, Nederland
e-mail: j.j.van.der.meere@rug.nl

door aandachtsproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit [1], maar ADHD wordt ook gekenmerkt door motivatie- en executieve functieproblemen [2–4]. De symptomen kunnen het functioneren op school of het werk negatief beïnvloeden, en kunnen zich uiten als verminderde sociale vaardigheden en een verminderd vermogen tot het onderhouden van relaties [5–7].

Toestandregulatie en ADHD

Mensen met ADHD lijken met name moeite te hebben om hun taakprestaties op peil te houden wanneer stimuli te snel of te traag worden aangeboden. Dit fenomeen is de kern van de toestandregulatiehypothese inzake ADHD (zie [8]), die wordt gedefinieerd als een onvermogen om extra inspanning te leveren wanneer de gedragstoestand over- dan wel ondergeactiveerd raakt [9, 10]. Een veelbeproefde manier om bij groepen kinderen en volwassenen met klinische ADHD (d.i. ADHD die voldoet aan de DSM-voorwaarden voor ADHD) de gedragstoestand in de laboratoriumsituatie te beïnvloeden, is door de snelheid waarmee de stimuli worden aangeboden (*event rate*) van *go/no-go*-stimuli te variëren [11, 12]. De prestatiecurve verloopt bij klinische ADHD U-vormig: de reactietijd is het kortst, de spreiding het kleinst en de nauwkeurigheid het hoogst bij het in matig tempo aanbieden van stimuli (wat een optimale prestatie reflecteert). Bij het aanbieden van de stimuli in hoger tempo valt vooral het toenemend aantal fouten op en bij een lager tempo de toegenomen reactietijd en spreiding (wat aangeeft dat zowel bij het langzaam als bij het snel aanbieden van stimuli de prestatie overall minder goed zal zijn). De prestatiecurve is het minst uitgesproken bij gezonde controlegroepen. Dit komt omdat zij hun toestand weten te reguleren door middel van extra inspanning (motivatie), zoals aanneembaar gemaakt is via het meten van de hartslag en *event related potentials* en in fMRI-studies (voor een overzicht: zie [8]). Mensen met klinische ADHD raken motorisch over- dan wel ondergeactiveerd. Hiermee valt te concluderen dat klinische ADHD niet eenvoudigweg een aandachts- dan wel een impulsiviteitsprobleem is. Het zogenaamde *event rate effect* heeft een forse genetische ADHD-factor, hangt samen met etiologische risicofactoren voor ADHD, zoals prematuriteit en maternale stress, en is specifiek voor ADHD. Dit is gebleken uit tal van studies waarin naast ADHD ook contrasterende aandoeningen werden onderzocht, zoals gedragsstoornissen, leerstoornissen, Gilles de la Tourette, autisme, metabole stoornissen en een IQ < 80 bij kinderen [8].

Hersenlateralisatie en ADHD

ADHD zou een gevolg kunnen zijn van niet-optimale lateralisatie van de hersenen. Hersenlateralisatie betreft de functionele en structurele asymmetrie tussen de linker- en de rechterhemisfeer. Afwijkende lateralisatie bij personen met ADHD is gevonden in een veelvoud van studies en is gerelateerd aan ADHD-kenmerken en cognitief functioneren [13–16]. De rechterhemisfeer zou betrokken zijn bij de aandachtsproblemen [17, 18], terwijl de linkerhemisfeer meer betrokken is bij de motorische en comorbide taalproblemen bij ADHD [19–21].

De samenhang tussen lateralisatie en toestandregulatie bij ADHD

Er zijn redenen om een verband te veronderstellen tussen lateralisatie en toestandregulatie. *Neuro-imaging* studies ondersteunen het idee van afwijkende lateralisatie bij ADHD, maar geven tot nu toe nog geen eenduidig beeld [22–24]. Sommige studies suggereren dominantie van de rechterhemisfeer [25–27], terwijl andere juist verminderde activiteit van deze hemisfeer laten zien [28, 29]. Er zijn echter andere redenen om te veronderstellen dat lateralisatie en toestandregulatie bij ADHD met elkaar samenhangen. Tal van *event rate* studies laten zien dat het toestandregulatieprobleem bij ADHD zich met name afspeelt op het niveau van gebrekkige motorische activatie, die gemedieerd wordt door dopamineneuronen in de linkerhemisfeer, hetgeen suggereert dat de linkerhemisfeer een rol speelt in toestandregulatie [30–32]. Daarnaast wijzen de uitkomsten van fMRI-studies die waren gericht op het *default mode network* (DMN) op een dergelijk verband. Het DMN-netwerk is grotendeels links gelateraliseerd en wordt actief wanneer een proefpersoon tijdens de uitvoering van een cognitieve taak gaat dagdromen dan wel in een niet optimale motivationele toestand geraakt [33–35]. Met name het DMN-netwerk raakt eerder geactiveerd bij mensen met ADHD [36, 37].

Ten aanzien van voorliggend onderzoek zijn vooral de uitkomsten van de studie van Metin et al. van belang, omdat zij DMN-activiteit gemeten hebben tijdens de uitvoering van een *go/no-go*-taak met stimuli die snel, matig-snel en langzaam werden aangeboden [37]. De geactiveerde gebieden van het DMN (cortex prefrontalis superiores et medialis, de gyrus angularis en de cortex singularis posterior) waren actief bij mensen met ADHD, met name tijdens de langzame stimuluspresentatie.

Hersenlateralisatie, toestandregulatie en het monitoren en verwerken van eigen fouten

Een andere vraag is of er een samenhang is tussen hersenlateralisatie, toestandregulatie en het monitoren en verwerken van eigen fouten bij individuen met ADHD-symptomen. Foutmonitoring wordt gedefinieerd als een adaptief controleproces voor het bewust herkennen van gemaakte fouten en de daaropvolgende gedragsmatige aanpassingen, zoals vertragen na een fout om te voorkomen dat opnieuw een fout wordt gemaakt (zie [38]). Kenmerkend is dat personen met ADHD niet vertragen nadat ze een fout hebben gemaakt (zie [39]). Dit zou kunnen betekenen dat ze zich niet bewust zijn van de fouten die ze maken, dan wel dat zij hun responsstrategie na een gemaakte fout niet aanpassen [8].

Er is indirecte evidentie dat een toestandregulatiekort bijdraagt aan foutverwerkingsproblemen bij

ADHD. In de meta-analyse van Balogh en Czobor gold in alle studies dat hoe langzamer de stimuli werden aangeboden, hoe minder vertraging er bij personen met ADHD optrad na een fout [39]. Dit kan worden verklaard doordat na een fout minder mentale capaciteit (*effort allocation*) – die nodig is om de taakuitvoering aan te passen – beschikbaar is. Deze verklaring vraagt om een directe manipulatie van het tempo waarin stimuli worden aangeboden binnen één studie om vast te stellen of bij personen met ADHD, in vergelijking met een gewone controlegroep, het langzamer aanbieden van stimuli leidt tot minder vertraging (ofwel een kleinere aanpassing) na een fout. Of de twee hemisferen ook een verschillende bijdrage leveren aan de aanpassingen na fouten, is onbekend. Echter, neuroimaginggegevens ondersteunen het idee dat de linkerhemisfeer de beste kandidaat hiervoor is [40]. Zaidel et al. [41–43] stellen dat elke hemisfeer hierin onafhankelijk kan functioneren; we citeren: *‘It is possible that each hemisphere has its own independent executive control, including the ability to monitor errors and adjust performance accordingly. Another possibility is that one hemisphere may be specialized for the monitoring of errors’* [43]. Gedragsstudies die zijn gebaseerd op laterale lexicale decisietaken, wijzen op twee onafhankelijke parallelle hemisferische strategieën, en wijzen er daarnaast op dat de rechterhemisfeer de efficiëntste aanpassingsstrategie tot stand brengt, anders gezegd, leidt tot betere taakprestatie [43–45]. Onze studie beoogt vast te stellen of vertraging na een fout samenhangt met de mate waarin de hemisferen verschillend bijdragen aan de actie, met een zwakke toestandregulatie en met de ernst van de ADHD-symptomen.

Onderzoeksofzet

In deze studie gebruiken we een laterale lexicale decisietaak om hersenlateralisatie en het effect van toestandregulatie te onderzoeken [43–45]. Toestandregulatie wordt gemanipuleerd door middel van snel, matig-snel en langzaam aanbieden van stimuli, die respectievelijk een staat van overactivatie, gemiddelde activatie en onderactivatie induceren.

ADHD wordt opgevat als een dimensionele trek (in plaats van groepen ADHD versus controles te vergelijken), omdat duidelijk is dat volwassenen verschillen in aantal en ernst van de gerapporteerde ADHD-problemen. Volwassenen die veel symptomen rapporteren, hebben een grotere kans op een diagnose ADHD. We verwachten dat toestandregulatie, tekorten in hersenlateralisatie en afwijkende hersenlateralisatie samenhangen en gerelateerd zijn aan zelfgerapporteerde ADHD-problemen en foutverwerking bij volwassenen. Op dit punt aangekomen, is het relevant op te merken dat, gezien de aard van de steekproef, de generalisatie naar klinische ADHD klein is. Die generalisatie is echter niet nodig. Immers, de *event rate* studies zijn tot dus-

verre allemaal uitgevoerd bij klinische samples. Het grote voordeel van het onderzoeken van ADHD-symptomatologie bij een volwassen populatie ten opzicht van een klinische populatie is dat bij deze opzet deels gecontroleerd wordt voor versturende factoren, zoals IQ-verschillen, leeftijdsverschillen en gedragsstoornissen.

Doelstellingen

Het doel van dit onderzoek is vaststellen of toestandregulatie verband houdt met kenmerken van ADHD in een volwassen niet-klinische populatie, en of lateralisatie daar ook een rol in speelt. Een tweede doel van deze studie is de samenhang te onderzoeken tussen hersenlateralisatie, toestandregulatie, en het monitoren en verwerken van eigen fouten bij individuen met ADHD-symptomen.

Methode

Deelnemers

Studenten van de Rijksuniversiteit Groningen vulden vragenlijsten in en namen deel aan het lexicale decisie-experiment. Zeven deelnemers werden van deelname uitgesloten, omdat ze hoger scoorden dan de norm van de *Conners’ Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) op de zogenaamde inconsistentie-index van deze vragenlijst.

De onderzoeksgroep ($n = 84$) bestond uit 41 mannen en 43 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 21 jaar ($SD = 3$; range = 18–31 jaar). Alle deelnemers waren rechtshandig volgens de score (gem. 79 op een schaal van –100 tot +100) op de *Edinburgh Handedness Inventory* (EHI) [46]. Ze hadden normale visus, geen motorische of leerstoornis en gebruikten geen medicijnen binnen 24 uur voor deelname. 19 rapporteerden een ADHD-diagnose te hebben, wat van belang is omdat er voldoende mensen met hogere scores in de verdeling nodig zijn om tot een normale verdeling van de ADHD-kenmerken te kunnen komen. De mate van ADHD is bepaald op basis van de scores op de ADHD Index schaal van de CAARS. Voor de indeling in hoog- en laag-ADHD-groep zijn de deelnemers in het hoogste en laagste tertiel gebruikt. Omdat er deelnemers waren met dezelfde scores rond de *cut-off*waarden van de tertielen, was het aantal geselecteerde deelnemers per groep niet helemaal gelijk (30 in de hoog-ADHD-groep en 26 in de laag-ADHD-groep). Zie tab. 1 voor de kenmerken van de deelnemers.

Vragenlijsten

De CAARS werd gebruikt om zelfgerapporteerde ADHD te meten [47]. De vragenlijst bestaat uit een ADHD Index schaal van 12 items die vier kernsymptomen van ADHD omvatten (gebrekkige aandacht, hyperactiviteit, impulsiviteit en problemen met zelf-

Tabel 1 Kenmerken van de deelnemers.

variabelen	totale groep	hoog-ADHD-groep	laag-ADHD-groep
aantal deelnemers (sekses)	84 (43 vrouwen)	30 (16 vrouwen)	26 (15 vrouwen)
leeftijd in jaren (M; SD)	21 (2,8)	23 (3,4)	20 (1,5)
ADHD-diagnose naar eigen zeggen	19 deelnemers	19 deelnemers	0
t-score ADHD Index schaal (M; SD)	52 (11,6)	66 (7,7)	41 (4,0)
score op de EHI (M; SD)	78 (22,1)	79 (19,4)	85 (19,3)
score op de EFI (M; SD)	94 (12,8)	86 (11,2)	103 (11,1)
score op de WFIRS (M; SD)	4,7 (3,1)	7,4 (3,2)	2,5 (1,6)

EFI Executieve Functie Index scale, *EHI* Edinburgh Handedness Inventory, *WFIRS* Weiss Functional Impairment Rating Schaal; *hoog-ADHD-groep* de 33 % deelnemers met de hoogste scores op de ADHD Index schaal, *laag-ADHD-groep* de 33 % deelnemers met de laagste scores op de ADHD Index schaal.

concept). De schaal is ontworpen om volwassenen te identificeren die waarschijnlijk in aanmerking komen voor een diagnose ADHD [47, 48]. In ons onderzoek is de ADHD Index schaal geanalyseerd, omdat deze de meest betrouwbare en valide schaal is om de ernst van de ADHD-symptomen mee te bepalen [47]. Om vast te stellen of de ADHD-symptomen gerelateerd zijn aan beperkingen in activiteiten uit het dagelijks leven, zijn tevens de *Weiss Functional Impairment Rating Scale* (WFIRS) [49, 50] en de *Executive Function Index scale* (EFI) [51] afgenomen. De WFIRS bestaat uit 70 items die het functioneren van de volwassene meten in domeinen als familie, werk, leren en school, vaardigheden in het dagelijks leven, sociale contacten en risicogedrag. Een hogere somscore op de WFIRS betekent meer functionele beperkingen. De EFI heeft 27 items verdeeld over vijf subschalen: motivatie, organisatie, impulscontrole, empathie en strategische planning. Een lagere somscore op de EFI betekent slechter executief functioneren.

Al deze schalen hebben een goede betrouwbaarheid en validiteit voor het meten van de ernst van de ADHD-symptomen, functionele beperkingen in het dagelijks leven en executieve functies [50–53].

De laterale lexicale decisietaak

Stimuli waren woorden (50 %) of non-woorden die even vaak werden gepresenteerd in random volgorde op een laptopscherm. De letterstrings werden gedurende 150 ms links en rechts van een centraal fixatiekruis gepresenteerd, dat zich midden op het scherm bevond. De target letterstring was onderstreept. De contralaterale string diende als distractor. De helft van de woorden kwam veel voor in de gesproken en geschreven taal (meer dan 100 per miljoen) en de andere helft weinig (minder dan 50 per miljoen). De woorden kwamen uit twee databases: CELEX [54] en SUBTLEX [55, 56]. Non-woorden werden gegenereerd

met Wuggy Software [57]. Als uitkomstmaten werden reactietijden en fouten geregistreerd.

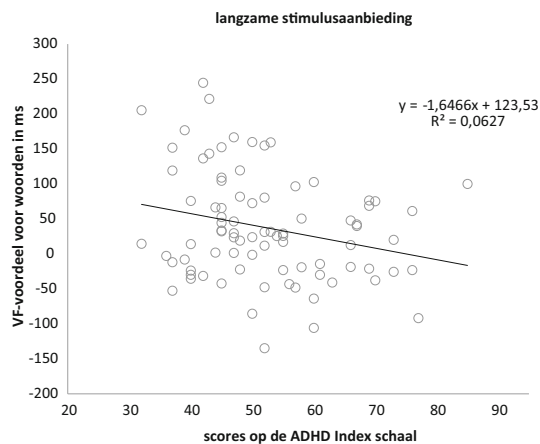
Procedure

Nadat de deelnemers de vragenlijsten hadden ingevuld, werd de lexicale decisietaak afgenomen. Een responsook met twee knoppen stond op de tafel met de monitor daarachter. De deelnemer zat aan tafel met de kin in een steun om hoofdbewegingen te beperken. De instructie luidde: ‘Houd je blik gefixeerd op het kruisje op het midden van het scherm. Druk de voorste knop in met je wijsvinger als de target een woord is, en de achterste met je middelvinger als de target een non-woord is. Reageer snel en nauwkeurig.’ Halverwege de taak werd van responshand gewisseld. De handvolgorde was gebalanceerd over de deelnemers. De taak werd geoefend tot een niveau van 70 % correcte responsen, waar in de regel hooguit een paar minuten voor nodig was.

Data-analyse

Per taak en per deelnemer werd het visueel veld (*visual field*; VF)-voordeel berekend door de gemiddelde reactietijd van het rechterveld (RVF) af te trekken van de gemiddelde reactietijd van het linkerveld (LVF). Dit werd apart gedaan voor de woord- en de non-woordcondities. Om de responsnauwkeurigheid te bepalen, werd het VF-voordeel berekend door het percentage correcte LVF-responsen af te trekken van het percentage correcte RVF-responsen. Een positief VF-voordeel houdt in dat verwerking in de linkerhemisfeer sneller of nauwkeuriger verloopt dan verwerking in de rechterhemisfeer.

Een gegeneraliseerd lineair model met herhaalde metingen werd gebruikt om de relatie tussen toestandregulatie en hersenlateralisatie te toetsen. De onafhankelijke variabele was het tempo waarin de stimuli werden aangeboden (snel, matig-snel en langzaam, resp.



Figuur 1 Scatterplot en lineair verband (y plus R^2) voor alle deelnemers tussen het *visual field* (VF)-voordeel voor woorden in de langzame stimulusconditie, uitgedrukt in reactietijd (linker VF en rechter VF) en de score op de ADHD Index schaal van de *Conners' Adult ADHD Rating Scale* (CAARS).

de snelle, matige en langzame conditie), met als covariaat de score op de ADHD Index schaal.

De nauwkeurigheid na een fout werd als volgt bepaald: [het aantal correcte responsen volgend op een fout]/[het totaal aantal responsen na een fout] \times 100. Deze maat geeft aan hoeveel procent van de responsen na een fout correct is, en werd voor het LVF en het RVF afzonderlijk berekend. De maat dient om vast te stellen of fouten leiden tot grotere nauwkeurigheid van de respons na een fout. De mate waarin elke hemisfeer afzonderlijk bijdroeg aan de vertraging na het maken van een fout, werd onderzocht door te toetsen of responsen direct na het maken van een fout anders waren wanneer de stimulus met de foute respons en de direct daaropvolgende stimulus beide aangeboden waren in het rechter visuele veld (RVF-RVF-volgorde) dan wanneer ze beide aangeboden waren in het linker visuele veld (LVF-LVF-volgorde).

Een generaliseerd lineair model met herhaalde metingen werd gebruikt voor de analyse van de gevolgen van fouten voor het toetsen van de relatie tussen toestandregulatie en hersenlateralisatie. De onafhankelijke variabelen waren groepsscores (de 33% deelnemers met de laagste ADHD-scores versus de 33% deelnemers met de hoogste ADHD-scores: 26 in de groep met laagste scores en 30 in de groep met hoogste scores) en het tempo waarin de stimuli werden aangeboden (snel en matig-snel). Omdat er te weinig fouten werden gemaakt in de taak waarbij de stimuli langzaam werden aangeboden, werd deze taak niet geanalyseerd.

Resultaten

Vragenlijsten

De scores op de ADHD Index schaal correleerden met zowel de scores op de WFIRS ($n = 84$; $r = 0,71$; $p \leq 0,005$) als de scores op de EFI-schalen ($n = 84$; $r = 0,60$; $p \leq 0,005$): hogere ADHD-scores waren geassocieerd met meer functionele beperkingen en minder goed executief functioneren in de context van het dagelijks leven.

Taakprestatie

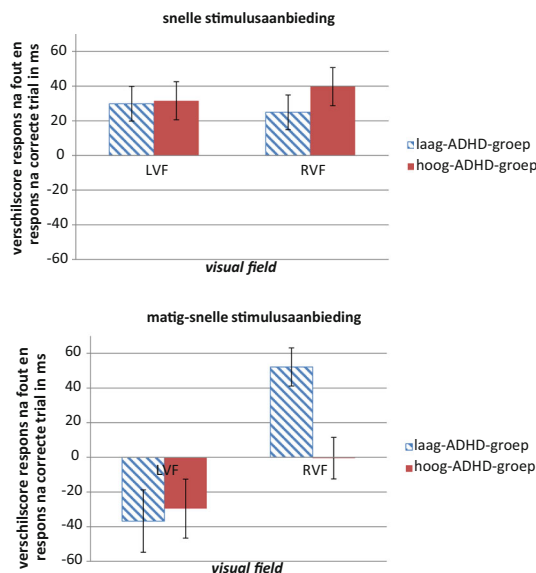
De manipulatie van het tempo waarin de stimuli werden aangeboden, beïnvloedde de reactietijd (RT). De gemiddelde RT (SD) in de snelle, matige en langzame conditie was respectievelijk 692 (170), 790 (198) en 868 (207) ms. De tragere en variabelere responsen die zich voordeden in de snelle, matige en de langzame conditie laten zien dat de motorische activatie daalt van over naar onderactivatie, wat bevestigd wordt door een lineair hoofdeffect van het tempo waarin de stimuli werden aangeboden op RT ($F(1, 83) = 183,0$; $p \leq 0,001$; $\eta^2 = 0,54$) en op SD ($F(1, 83) = 39,98$; $p \leq 0,001$; $\eta^2 = 0,32$). Dit tempo had geen effect op het aantal fouten; het lineaire verloop van het aantal fouten met het afnemen van het tempo was niet significant ($p = 0,63$), het gemiddelde percentage fouten in de snelle, matige en langzame conditie was respectievelijk 18,27%, 16,81% en 18,38% en verschilde alleen tussen de snelle en matige conditie ($F(1, 83) = 4,18$; $p = 0,044$; $\eta^2 = 0,05$), maar niet tussen de matige en langzame conditie en tussen de snelle en langzame conditie (beide: $p > 0,82$).

De relatie tussen hersenlateralisatie, toestandregulatie en gerapporteerde ADHD-symptomen

Het VF-voordeel was groter voor woorden ($M = 31,0$ ms) dan voor non-woorden ($M = 7,4$ ms) ($F(1, 83) = 10,43$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,11$). Woorden worden dus relatief sneller door de linkerhemisfeer verwerkt dan non-woorden.

Het RVF-voordeel voor woorden was groter in de snelle dan in de langzame conditie: respectievelijk 15,47 (snel), 33,24 (matig) en 36,81 ms (langzaam) ($F(1, 82) = 8,85$; $p = 0,004$; $\eta^2 = 0,11$). Voor non-woorden was er geen effect ($p = 0,57$). Dit wijst erop dat met name de verwerking van woorden door de linkerhemisfeer verband houdt met de motorische activatietoestand.

De interactie tussen woord/non-woord, snelheid van aanbieden en ADHD was significant ($F(1, 82) = 8,86$; $p = 0,30$; $\eta^2 = 0,06$). Het betrof interactie tussen tempo van aanbieden en de ADHD Index score ($F(1, 82) = 9,18$; $p = 0,003$; $\eta^2 = 0,10$) voor woorden, maar niet voor non-woorden ($p = 0,85$). Dit wijst erop dat



Figuur 2 Boven: verschilscores tussen responsen na een foute en na een goede trial bij het snel aanbieden van stimuli. Onder: verschilscores tussen responsen bij het matig-snel aanbieden van stimuli. De verschilscores zijn berekend als reactietijd (ms) na een fout minus de reactietijd na een correcte trial; LVF en RVF geven aan dat de foute/correcte stimulus en de direct opvolgende stimulus beide in respectievelijk LVF of RVF aangeboden werden. De error bars representeren de standaard errorwaarden; LVF linker visual field, RVF rechter visual field, laag-ADHD-groep deelnemers met scores in het hoogste tertiel op de ADHD Index schaal, hoog-ADHD-groep deelnemers met scores in het laagste tertiel op de ADHD Index schaal.

het RVF-voordeel voor woorden wordt beïnvloed door het tempo van aanbieden en de ADHD Index score. In de langzame stimulusconditie was er een matig-positieve relatie tussen het RVF-voordeel voor woorden en de ADHD Index scores: de Pearsons correlatie was alleen significant voor deze conditie ($n = 84$; $r = -0,25$; $p = 0,022$), zie fig. 1. Verder was er, wederom alleen in de langzame conditie, een vergelijkbare relatie tussen het RVF-voordeel en de scores op de EFI, met een Pearsons correlatie $r = 0,24$ ($n = 84$; $p = 0,031$); dit duidt op een matig verband tussen executief functioneren en het verwerken van woorden in de linkerhemisfeer in de langzame conditie. Ernstigere ADHD-symptomen gaan samen met verminderde verwerking van woorden in de linkerhemisfeer en verminderd executief functioneren in de context van het dagelijks leven.

Het VF-voordeel voor nauwkeurigheid was niet gerelateerd met andere variabelen in deze studie ($p \geq 0,14$).

Het effect van toestandregulatie en hersenlateralisatie op gevolgen van fouten per ADHD-subgroep

In de RVF-RVF-sequenties trad meer vertraging op na een fout dan in de LVF-LVF-sequenties, zoals blijkt uit een significant hoofdeffect van het VF ($F(1, 54) = 10,81$; $p = 0,002$; $\eta^2 = 0,17$). Hierin verschilden de hoog-ADHD- en de laag-ADHD-groepen niet ($p \geq 0,21$).

In de matig-snelle conditie vertraagden deelnemers in de hoog-ADHD-groep niet na een fout in de RVF-RVF-sequentie, maar de laag-ADHD-groep wel, zoals een significante interactie tussen groep, VF en tempo van aanbieden aangeeft ($F(1, 54) = 4,13$; $p = 0,047$; $\eta^2 = 0,07$), zie fig. 2.

De ecologische validiteit van de indeling in een hoog-ADHD- en een laag-ADHD-groep blijkt verder uit de relatie met het functioneren in het dagelijks leven: de significante Pearsons correlatie tussen de scores op de WFIRS en vertragen na een fout bij RVF-stimuli in de matig-snelle conditie ($n = 56$; $r = -0,272$, $p = 0,043$).

Wat betreft de nauwkeurigheid na een fout waren er geen significante interacties tussen groep en het visueel veld of tempo van aanbieden ($p \geq 0,57$).

Discussie

Het doel van deze studie was de relaties tussen toestandregulatie, hersenlateralisatie en de mate van ADHD-symptomen te onderzoeken. Daarbij hebben we een laterale lexicale decisietaak gebruikt die werd aangeboden met verschillende snelheden. De bevindingen zijn als volgt: ten eerste leidt het trager aanbieden van stimuli tot de verwachte verlenging van reactietijd, toename in variabiliteit en toename van fouten. Volgens het cognitief-energetisch model, waarin een onderscheid gemaakt wordt tussen cognitieve en energetische processen, reflecteert dit een lager niveau van motorische activatie waar het goed functioneren van motorische processen afhankelijk van is [11, 12]. Ten tweede wordt het bekende rechter VF-voordeel gereproduceerd: de linkerhemisfeer verwerkt woorden sneller dan de rechter. De belangrijkste uitkomst van deze studie is echter dat het vermogen tot toestandregulatie gerelateerd is aan de ernst van ADHD-symptomen en samenvalt met een beperking van de linkerhemisfeer in de verwerking van informatie. Dit betekent dat vooral bij de deelnemers met meer ADHD-symptomen de linkerhemisfeer tekortschiet in het optimaal reguleren van de motorische activatie die voor taakuitvoering nodig is, met name wanneer de stimuli langzaam worden aangeboden en er extra energie nodig is (*mental effort*) voor het op peil houden van de taakprestatie. Dit is in overeenstemming met eerdere studies en reviews die concluderen dat: 1) motorische onderactivatie en suboptimale inspanningsregulatie

een rol spelen bij ADHD en 2) dat de linkerhemisfeer meer betrokken is bij motorische en taaldisfuncties bij ADHD [19, 58–60].

Het vermogen tot toestandregulatie en atypische lateralisatie blijken sterker gerelateerd te zijn aan beperkingen in foutenmonitoring naarmate de score voor symptomen op de ADHD Index schaal toeneemt. Deelnemers met ernstigere symptomen vertraagden hun respons niet nadat ze fouten maakten wanneer de stimuli werden aangeboden in het RVF, terwijl de deelnemers die een lage score op de ADHD Index schaal hadden hun respons wel vertraagden. Dit kan worden geïnterpreteerd als het niet opmerken van fouten of als een onvermogen om reactiesnelheid aan te passen na een fout. Tevens kan deze handelwijze erop wijzen dat de capaciteit van de linkerhemisfeer om fouten te monitoren ook is aangetast als meer inspanning wordt gevraagd. Men kan redeneren dat beperkte foutmonitoring veroorzaakt wordt door een samenspel van toestandregulatie en functie van de linkerhemisfeer, maar hoe dat in zijn werk gaat, is onbekend. Eén mogelijkheid is dat dopaminerge neuronen in de linkerhemisfeer, die verantwoordelijk zijn voor de problemen in de motorische activatietoestand [31, 61], de hersenfuncties voor foutmonitoring beïnvloeden [62]. Verder onderzoek hiernaar is nodig.

De executieve functieproblemen in het dagelijks leven waren gecorreleerd met de ernst van de ADHD-symptomen; en logischerwijs had de subgroep met ernstigere symptomen van ADHD dan ook meer EF-problemen. Dit laat zien dat de ADHD Index schaal bij een steekproef onder volwassenen klinische relevantie heeft. De ecologische relevantie van toestandregulatie blijkt onder meer uit de correlaties tussen de experimentele effecten en de maten voor functioneren in het dagelijks leven in de domeinen 'Familie', 'School', 'Dagelijkse vaardigheden', 'Sociaal functioneren', 'Risiconemen', 'Organisatorische vaardigheden', 'Impulscontrole' en 'Strategische planning'. Verder impliceert de uitkomst dat het motorische toestandregulatieprobleem tot executieve disfuncties kan leiden [38, 63]. Dit is gebaseerd op data die tonen dat foutmonitoring

– een belangrijke component van executief functioneren, omdat het flexibele interactie bevordert tussen het presteren en de cognitieve controle – alleen is aangetast bij het in laag tempo aanbieden van stimuli.

De evidentie voor de toestandregulatiehypothese is momenteel vooral gebaseerd op proefpersonen met een DSM-ADHD-diagnose. Deze klinische achtergrond heeft voordelen, maar ook nadelen; een van de beperkingen is de grote variatie in medische achtergrond, zoals soort en duur van medicatiegebruik, IQ en comorbide stoornissen [64–66]. Onze keus voor studenten perkt de variatie in deze factoren sterk in.

Als laatste bespreken we de klinische relevantie van de bevindingen van ons onderzoek. Het toestandregulatieprobleem bij mentale inspanning en het afgenomen executief functioneren duiden op beperkte zelfcontrole en niet-optimale aanpassing in het dagelijks leven. Dit gaat volgens de literatuur samen met afwijkende hersenactivatie, zoals blijkt uit fMRI- en EEG-studies [37, 67, 68]. Recentelijk zijn behandelingen ontwikkeld die met neurofeedback van hersenactivatie de toestandregulatie beogen te normaliseren [69, 70]. In de toekomst kan deze behandeling worden gecombineerd met expliciete variatie in snelheid bij het aanbieden van stimuli over een groot bereik en feedback op reactietijd en foutenmonitoring. Er zou verder uitgezocht kunnen worden of neurofeedback specifiek gericht moet worden op de linkerhemisfeer.

Conclusie

Het onderzoek bij deze niet-klinische populatie toont aan dat er een verband is tussen toestandregulatie, hersenlateralisatie, foutenmonitoring en ernst van de ADHD-symptomen. De toestandregulatiehypothese voor ADHD lijkt een interessant concept voor het verklaren van symptomen van ADHD. Daarom zouden in het diagnostisch proces van ADHD eventuele toestandregulatieproblemen moeten worden onderzocht. De aanknopingspunten voor de behandeling van problemen in de toestandregulatie door middel van neurofeedback dienen nader te worden onderzocht.

Literatuur

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). New York: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Alderson RM, Kasper LJ, Hudec KL, Patros CH. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and working memory in adults: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 2013;27(3):287–302.
3. 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(2):194–215.
4. Fuermaier A, Tucha L, Koerts J, Aschenbrenner S, Kaunzinger I, Hauser J, Tucha O. Cognitive impairment in adult ADHD-perspective matters! *Neuropsychology*. 2015;29(1):45–58.
5. Barkley RA, Murphy KR, Fischer M. ADHD in adults: what the science tells us. New York: Guilford; 2008.
6. Birchwood J, Daley D. Brief report: the impact of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms on academic performance in an adolescent community sample. *J Adolesc*. 2012;35(1):225–31.

7. Humphreys KL, Katz SJ, Lee SS, Hammen C, Brennan PA, Najman JM. The association of ADHD and depression: mediation by peer problems and parent-child difficulties in two complementary samples. *J Abnorm Psychol.* 2013;122(3):854–67.
8. Meere JJ van der, Börger NA, Wiersma JR. ADHD: state regulation and motivation. *CML Psychiatry.* 2010;21:14–20.
9. Meere JJ van der. ADHD and state regulation. In: Gozal D, Molfese DL (redactie). *Attention deficit hyperactivity disorder: from genes to animal models to patients.* New York: Humana Press; 2005. pag. 413–33.
10. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1248–55.
11. Sanders A. Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychol (Amst).* 1983;53(1):61–97.
12. Sanders A. *Elements of human performance: reaction processes and attention in human skill.* London: Lawrence Erlbaum; 1998.
13. Braun CM, Delisle J, Suffren S, Bolduc M. Atypical left-right balance of visuomotor awareness in adult ADHD (combined type) on a test of executive function. *Laterality.* 2013;18(4):385–406.
14. Hale TS, Smalley SL, Hanada G, Macion J, McCracken JT, McGough JJ, Loo SK. Atypical alpha asymmetry in adults with ADHD. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2082–8.
15. Jaworska N, Berrigan L, Ahmed AG, Gray J, Korovesis A, Fisher DJ, Knott VJ. The resting electrophysiological profile in adults with ADHD and comorbid dysfunctional anger: a pilot study. *Clin EEG Neurosci.* 2013;44(2):95–104.
16. Song Y, Hakoda Y. The interference of local over global information processing in children with attention deficit hyperactivity disorder of the inattentive type. *Brain Dev.* 2012;34(4):308–17.
17. Miller SR, Miller CJ, Bloom JS, Hynd GW, Craggs JG. Right hemisphere brain morphology, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) subtype, and social comprehension. *J Child Neurol.* 2006;21(2):139–44.
18. Stefanatos GA, Wasserstein J. Attention deficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;931(1):172–95.
19. Bellani M, Moretti A, Perlini C, Brambilla P. Language disturbances in ADHD. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2011;20:311–5.
20. Levy F, Young DJ, Bennett KS, Martin NC, Hay DA. Comorbid ADHD and mental health disorders: Are these children more likely to develop reading disorders? *Atten Defic Hyperact Disord.* 2013;5(1):21–8.
21. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, Yamada EM, Cohen RM. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(5):333–40.
22. Giedd JN, Blumenthal J, Molloy E, Castellanos FX. Brain imaging of attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;931(1):33–49.
23. Hale TS, Zaidel E, McGough JJ, Phillips JM, McCracken JT. Atypical brain laterality in adults with ADHD during dichotic listening for emotional intonation and words. *Neuropsychologia.* 2006;44(6):896–904.
24. Hale TS, Smalley SL, Hanada G, Macion J, McCracken JT, McGough JJ, Loo SK. Atypical alpha asymmetry in adults with ADHD. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2082–8.
25. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA. SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med.* 1995;20(1):55–60.
26. Chabot RJ, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biol Psychiatry.* 1996;40:951–63.
27. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci.* 1998;18(15):5901–7.
28. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry.* 1999;156(6):891–6.
29. Silberstein RB, Farrow M, Levy F, Pipingas A, Hay DA, Jarman FC. Functional brain electrical activity mapping in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(12):1105–12.
30. Alfano KM, Cimino CR. Alteration of expected hemispheric asymmetries: valence and arousal effects in neuropsychological models of emotion. *Brain Cogn.* 2008;66(3):213–20.
31. Luu P, Tucker DM, Derryberry D. Anxiety and the motivational basis of working memory. *Cognit Ther Res.* 1998;22(6):577–94.
32. Tucker DM, Williamson PA. Asymmetric neural control systems in human self-regulation. *Psychol Rev.* 1984;91(2):185–215.
33. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(3):279–96.
34. Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, Cortes CR, Mizuiri D, Beckett L, Schweitzer JB. A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD. *Brain Res.* 2009;1273:114–28.
35. Liddle EB, Hollis C, Batty MJ, Groom MJ, Totman JJ, Liotti M, Liddle PF. Task-related default mode network modulation and inhibitory control in ADHD: effects of motivation and methylphenidate. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011;52(7):761–71.
36. Hale TS, Kane AM, Kaminsky O, Tung KL, Wiley JF, McGough JJ, Kaplan JT. Visual network asymmetry and default mode network function in ADHD: an fMRI study. *Front Psychiatry.* 2014; doi:10.3389/fpsy.2014.00081.
37. Metin B, Krebs RM, Wiersma JR, Verguts T, Gasthuys R, Meere JJ van der, Sonuga-Barke E. Dysfunctional modulation of default mode network activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol.* 2015;124(1):208–14.
38. Shiels K, Hawk LW. Self-regulation in ADHD: the role of error processing. *Clin Psychol Rev.* 2010;30(8):951–61.
39. Balogh L, Czobor P. Post-error slowing in patients with ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord.* 2014;20(12):1004–16.

40. Hochman EY, Eviatar Z, Barnea A, Zaaroor M, Zaidel E. Hemispheric integration is critical for intact error processing. *Neuropsychologia*. 2011;49(7):1816–23.
41. Zaidel E, Clarke JM, Suyenobu B. Hemispheric independence: a paradigm case for cognitive neuroscience. In: *Neurobiology of higher cognitive function*. Guilford: New York; 1990. pag. 297–355.
42. Stein R, Zaidel E. Hemispheric monitoring in lexical decision. University of California: Los Angeles; 1987. UCLA undergraduate honors thesis.
43. Kaplan JT, Zaidel E. Error monitoring in the hemispheres: the effect of lateralized feedback on lexical decision. *Cognition*. 2001;82(2):157–78.
44. Iacoboni M, Rayman J, Zaidel E. Does the previous trial affect lateralized lexical decision? *Neuropsychologia*. 1997;35(1):81–8.
45. Narr KL, Green MF, Capetillo-Cunliffe L, Toga AW, Zaidel E. Lateralized lexical decision in schizophrenia: hemispheric specialization and interhemispheric lexicality priming. *J Abnorm Psychol*. 2003;112(4):623–32.
46. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97–113.
47. Conners CK, Erhardt D, Sparrow E. Conners' adult ADHD rating scales (CAARS) technical manual. North Tonawanda: Multi-Health Systems; 1999.
48. Hudziak JJ, Derks EM, Althoff RR, Rettew DC, Boomsma DI. The genetic and environmental contributions to attention deficit hyperactivity disorder as measured by the Conners' Rating Scales-Revised. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1614–20.
49. National Association for Continuing Education (NACE). Weiss Functional Impairment Rating Scale Self-Report (WFIRS-S) 2000. <http://naceonline.com/AdultADHDtoolkit/assessmenttools/wfirs.pdf>. Geraadpleegd op: 10 juni 2014.
50. Weiss M. The unique aspects of assessment of ADHD. *Prim psychiatry*. 2010;17(5):21–5.
51. Spinella M. Self-rated executive function: development of the executive function index. *Int J Neurosci*. 2005;115(5):649–67.
52. Adler LA, Faraone SV, Spencer TJ, Michelson D, Reimherr FW, Glatt SJ, Biederman J. The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults. *J Atten Disord*. 2007;11(6):711–9.
53. Kooij JS, Boonstra AM, Swinkels SHN, Bekker EM, Noord I de, Buitelaar JK. Reliability, validity, and utility of instruments for self-report and informant report concerning symptoms of ADHD in adult patients. *J Atten Disord*. 2008;11(4):445–58.
54. Baayen R, Piepenbrock R, Gulikers L. CELEX2 LDC96L14 1995. <https://catalog.ldc.upenn.edu/LDC96L14>. Geraadpleegd op: 10 juni 2014.
55. Brysbaert M, New B. SUBTLEX-NL: a new frequency measure for Dutch words based on film subtitles. *Behav Res Methods*. 2010;42:643–50.
56. Brysbaert M, Buchmeier M, Conrad M, Jacobs AM, Bölte J, Böhl A. The word frequency effect: a review of recent developments and implications for the choice of frequency estimates in German. *Exp Psychol*. 2011;58:412–24.
57. Keuleers E, Brysbaert M. Wuggy: a multilingual pseudoword generator. *Behav Res Methods*. 2010;42:627–33. doi:10.3758/brm.42.3.627.
58. Alves NT, Fukusima SS, Aznar-Casanova JA. Models of brain asymmetry in emotional processing. *Psychol Neurosci*. 2008;1(1):63–6.
59. Rutherford HJ, Lindell AK. Thriving and surviving: approach and avoidance motivation and lateralization. *Emot Rev*. 2011;3(3):333–43.
60. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, Cohen RM. Brain metabolism in teenagers with attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(5):333–40.
61. Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(7):583–92.
62. Veen V van, Holroyd CB, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Errors without conflict: implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn*. 2004;56(2):267–76.
63. Schachar RJ, Chen S, Logan GD, Ornstein TJ, Crosbie J, Ickowicz A, Pakulak A. Evidence for an error monitoring deficit in attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2004;32(3):285–93.
64. Hudziak JJ, Achenbach TM, Althoff RR, Pine DS. A dimensional approach to developmental psychopathology. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16(S1):S16–S23.
65. Marcus DK, Barry TD. Does attention-deficit/hyperactivity disorder have a dimensional latent structure? A taxometric analysis. *J Abnorm Psychol*. 2011;120(2):427–42.
66. Verdoux H, Os J van. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res*. 2002;54(1-2):59–65.
67. Buyck I, Wiersma JR. Task-related electroencephalographic deviances in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 2014;29(3):433–44.
68. Kooistra L, Meere JJ van der, Edwards JD, Kaplan BJ, Crawford S, Goodyear BG. Preliminary fMRI findings on the effects of event rate in adults with ADHD. *J Neural Transm*. 2010;117(5):655–62.
69. Bergh W van der. Neurofeedback and state regulation in ADHD: a therapy without medication. Corpus Christi: BMED Press; 2010.
70. Othmer S, Othmer SF. Performance enhancement applications of neurofeedback. In: Edmonds WA, Tenenbaum G (redactie). *Case studies in applied psychophysiology: neurofeedback and biofeedback treatments for advances in human performance*. West Sussex: John Wiley & Sons; 2012. pag. 17–29.

Saleh M. H. Mohamed neuropsycholoog

Reint H. Geuze neuropsycholoog

Norbert A. Börger neuropsycholoog

Jaap J. van der Meere neuropsycholoog, hoogleraar Bio- en neuropsychologie van de ontwikkelingsstoornissen