

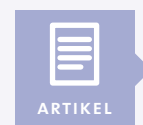
Effectiviteit van frequentieneurofeedback en Cogmed JM-werkgeheugen-training bij kinderen met ADHD¹

M. VAN DONGEN-BOOMSMA, M.A. VOLLEBREGT, D. SLAATS-WILLEMSE, J.K. BUITELAAR

- ACHTERGROND** We zien een toename van de behoefte aan en belangstelling voor niet-medicamenteuze behandelmethoden bij kinderen met ADHD, zoals eeg-frequentieneurofeedback en Cogmed-werkgeheugentraining.
- DOEL** De effectiviteit onderzoeken van frequentieneurofeedback en Cogmed-werkgeheugentraining bij kinderen met ADHD.
- METHODE** Bij 41 kinderen met ADHD (8-15 jaar) werd dubbelblind gerandomiseerd frequentieneurofeedback of placebo-neurofeedback verricht. Onderzocht werd of deze effect had op de ernst van de ADHD-symptomen, neurocognitieve maten en het globaal klinisch functioneren. Bij 51 kinderen met ADHD (5-7 jaar) werd dubbelblind, gerandomiseerd actieve Cogmed JM-werkgeheugentraining of placebo-werkgeheugentraining verricht. Onderzocht werd of deze training effect had op de ernst van de ADHD-symptomen, neurocognitieve maten, het dagelijks executief en het globaal klinisch functioneren.
- RESULTATEN** Hoewel kinderen in beide neurofeedbackgroepen vooruitgingen wat betreft ADHD-symptomen en globaal klinisch functioneren, werd er geen significant behandel-effect gevonden van frequentieneurofeedback ten opzichte van de placebomethode. Op neurocognitief niveau werd geen significante verbetering in het voordeel van frequentieneurofeedback gemeten. De kinderen in beide werkgeheugentraininggroepen gingen weliswaar vooruit op diverse uitkomstmaten, maar toch liet dit onderzoek geen significant behandel-effect zien van de actieve werkgeheugentraining ten opzichte van de placebotraining op de ADHD-symptomen, het neurocognitief, het dagelijks executief en globaal klinisch functioneren. Kinderen in de actieve werkgeheugentraininggroep lieten wel verbetering zien op de getrainde werkgeheugentaken, maar geen significante verbetering op niet-getrainde taken.
- CONCLUSIE** We vonden geen bewijs voor effectiviteit van de onderzochte behandelmethoden bij kinderen met ADHD. Mogelijk kunnen beide behandelingen verder geoptimaliseerd worden. Zo heeft de gecontroleerde opzet van onze onderzoeken beperkingen met zich meegebracht voor de inbedding van beide behandelingen. Het is dan ook nog te vroeg voor een definitieve plaatsbepaling ervan.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)7, 508-516

TREFWOORDEN ADHD, neurofeedback, werkgeheugentraining



ARTIKEL



In dit overzichtsartikel vatten wij de klinisch relevantste bevindingen samen uit het proefschrift *Need, quest & evidence; resting-state oscillations, neurofeedback and working memory training in ADHD*. Hierin stond onderzoek naar

elektro-encefalogram(eeg)-neurofeedback en Cogmed-werkgeheugentraining bij kinderen met een aandachts-tekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) centraal. De beschikbare medicamenteuze behandelmethoden

hebben beperkingen wat betreft effectiviteit en gaan gepaard met een risico op en de angst voor bijwerkingen. Deze verklaren (deels) de behoefte aan andere behandel-mogelijkheden. Niet-medicamenteuze behandelmethoden roepen veelal minder gevoelsmatige weerstand op onder ouders van (en) kinderen met ADHD dan medicatie. Dit verklaart mogelijk (deels) de belangstelling voor frequentieneurofeedback en Cogmed-werkgeheugentraining.

Eeg-neurofeedback

Eeg-neurofeedback is een vorm van biofeedback, gebaseerd op het idee dat vrijwillige (niet-autonome) modulatie van hersenactiviteit geleerd kan worden via operante leerstrategieën. Zodra verandering van hersenactiviteit in de gewenste richting plaatsvindt, krijgt het individu via de computer onmiddellijke positieve visuele en/of auditieve feedback. Via deze feedback kan zelfregulatie van hersengolven worden verbeterd (Gevensleben e.a. 2012). Een voorbeeld hiervan is het kijken naar een film van betere kwaliteit bij het vertonen van de gewenste hersenactiviteit.

Kinderen met ADHD laten op groepsniveau veelal een karakteristiek hersengolvenpatroon in rust (wakker, maar zonder – bewuste – mentale en motorische activiteit) zien. Dit patroon kenmerkt zich door een verhoogde activiteit van langzame golven, vaak gepaard gaande met een verlaagde activiteit van snelle golven, respectievelijk de θ -tafrequentie (4-8 Hz, ofwel 4 tot 8 golven per seconde) en β tafrequentie (12-15 Hz) (Arns e.a. 2013). Dit wordt veelal weergegeven in een verhouding (ratio) tussen langzame en snelle golven (Barry e.a. 2003). Om deze reden focust eeg-neurofeedback bij ADHD zich meestal op het beïnvloeden van dit karakteristieke hersengolvenpatroon in de richting van een patroon, zoals gevonden wordt bij controlekinderen (Monastra e.a. 2005); deze vorm van eeg-neurofeedback duiden we aan met frequentieneurofeedback.

De afgelopen jaren is er in toenemende mate wetenschappelijk onderzoek verricht om de effectiviteit van frequentieneurofeedback op een methodologisch verantwoorde manier te analyseren. Ook is er een groeiend aantal reviews en meta-analyses die de effectiviteit bespreken en kwalitatief en kwantitatief in kaart brengen (Arns e.a. 2009; 2014; Gevensleben e.a. 2012; 2013). Bij de opzet van het frequentieneurofeedbackonderzoek (2007), beschreven in dit artikel, was nog onvoldoende bekend over de effectiviteit en veiligheid van frequentieneurofeedback bij kinderen met ADHD.

Cogmed-werkgeheugentraining

Cogmed-werkgeheugentraining is gebaseerd op het idee

AUTEURS

MARTINE VAN DONGEN-BOOMSMA, kinder- en jeugdpsychiater en senior-onderzoeker, Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie Universitair Centrum, Nijmegen.

MADOLON A. VOLLEBREGT, neuropsycholoog en junior-onderzoeker cognitieve neurowetenschappen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Cognitive Neuroimaging, Radboudumc, Nijmegen.

DORINE SLAATS-WILLEMSE, klinisch neuropsycholoog en senior-onderzoeker, Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie Universitair Centrum, directeur Denkkracht, centrum voor neuropsychologische expertise, Karakter, Nijmegen.

JAN K. BUITELAAR, hoogleraar Psychiatrie en Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Radboudumc en het Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, en hoofd van Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie Universitair Centrum, Nijmegen.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Martine van Dongen-Boomsma, Universitair Centrum, Reinier Postlaan 12, 6525 GC Nijmegen.

E-mail: m.vandongen-boomsma@karakter.com

Strijdige belangen: J.K. Buitelaar ontving honoraria als spreker van Lilly, Janssen-Cilag en Medice en was of is lid van de adviesraad van Lilly, Janssen-Cilag, UCB, Organon, Shire, Pfizer, Otsuka/Bristol-Myers Squibb, Novartis en Servier, ontving grants van Lilly en Shire en nam deel aan klinische trials van Lilly en Janssen-Cilag.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-11-2014.

dat intensieve training van het werkgeheugen andere neurocognitieve functies verbetert en zo – in het geval van ADHD – de ADHD-symptomen vermindert. Het werkgeheugen is onderdeel van het executief functioneren en het vermogen informatie tijdelijk vast te houden en tegelijkertijd te bewerken (Baddeley 1986). Het werkgeheugen wordt gezien als een neurocognitieve functie die ten grondslag ligt aan andere executieve functies (Klingberg e.a. 2005).

Kinderen met ADHD laten op groepsniveau beperkingen zien in het werkgeheugen (Willcutt e.a. 2005) en in andere neurocognitieve functies (de Zeeuw e.a. 2012). De hypothese voor de toepasbaarheid van werkgeheugentraining bij kinderen met ADHD is dat door deze training het neurocognitief functioneren verbetert en daarmee de bijbehorende beperkingen op diverse levensgebieden (Barkley & Murphy 2010; Biederman e.a. 2012) verminderen.

De afgelopen jaren is er veel belangstelling voor cognitieve trainingen bij kinderen met ADHD. Toen wij bezig waren

met de opzet van ons onderzoek naar de effectiviteit van Cogmed-werkgeheugentraining (2008) lieten eerdere publicaties veelbelovende resultaten zien (Klingberg e.a. 2002; 2005). Echter, wegens het beperkt aantal onderzoeken met een degelijke methodologische opzet was de plaatsbepaling van Cogmed-werkgeheugentraining in de behandeling van kinderen met ADHD nog niet voldoende helder. Bovendien waren er geen gegevens over de mogelijke effectiviteit van de JM-versie van Cogmed, ontwikkeld voor jonge kinderen met ADHD (kleuterleeftijd: 5-7 jaar). Gezien de sterke ontwikkeling in de werkgeheugencapaciteit in deze leeftijdscategorie (Carlson 2005) zou een werkgeheugentraining juist in deze dynamische fase effectief kunnen zijn.

Het relatief beperkte behandelaanbod en de groeiende belangstelling voor niet-medicamenteuze behandelmethoden onder ouders en kinderen met ADHD en behandelaars in de ggz hebben ons aangemoedigd de effectiviteit van frequentieneurofeedback en Cogmed JM-werkgeheugentraining bij kinderen met ADHD op een methodologisch degelijke wijze en onafhankelijk te onderzoeken.

METHODE

Frequentieneurofeedbackonderzoek

ONDERZOEKSPOPULATIE

Dit onderzoek betrof een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. Kinderen (8-15 jaar) kwamen in aanmerking voor onderzoeksdeelname wanneer sprake was van een geschat totaal intelligentiequotient (IQ) van minimaal 80 en een primaire diagnose van ADHD, getypeerd middels de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR; APA 2000). Daarbij mocht geen andere psychiatrische stoornis behalve de oppositionele gedragsstoornis (ODD) of een angststoornis aanwezig zijn en moest er voldoende ruimte voor verbetering van ADHD-symptomen zijn. Deze laatste werden gedefinieerd en gemeten met de *ADHD Rating Scale IV* (ADHD-RS) (Zhang e.a. 2005). Verder moest het kind een afwijkend kwantitatief eeg hebben. Het gebruik van psychostimulantia en atomoxetine was toegestaan, mits in een stabiele dosering.

Kinderen met een positieve screeningsuitslag na een telefonisch interview kregen vervolgens een intake, bestaande uit een ontwikkelingsanamnese en een kinderpsychiatrisch onderzoek, een verkorte intelligentietest (WISC-III) (de Kort e.a. 2002) en een eeg-afname.

Bij het voldoen aan de inclusiecriteria werden neurocognitieve tests afgenomen, gekozen op grond van uit onderzoek gebleken neurocognitieve disfuncties bij kinderen met ADHD: aandacht, executief functioneren, beloningsgerela-

teerde processen en 'tijdsinschatting'.

Werving vond plaats via verwijzingen naar Karakter Universitair Centrum en via advertenties bij Balans (een vereniging voor ouders van kinderen met leer- en gedragsstoornissen).

INTERVENTIE

Aan deelnemende kinderen werden gerandomiseerd toegewezen 30 sessies frequentieneurofeedback of placebo-neurofeedback, met een frequentie van tweemaal per week. Daarbij werd gestratificeerd voor leeftijd (onder vs. boven de 12 jaar), elektrofyysiologische staat van arousal (overaroused vs. underaroused) en psychofarmacagebruik (wel vs. geen gebruik). Alle betrokkenen in dit onderzoek, behalve de neurofeedbacktherapeut, waren blind wat betreft groepstoewijzing.

De behandelingen werden uitgevoerd door het Neurofeedback Instituut Nederland. De behandeling in beide groepen was exact gelijk, behalve voor het veronderstelde werkzame element, namelijk de feedback op het eeg: kinderen in de actieve neurofeedbackgroep ontvingen feedback gebaseerd op hun eigen eeg middels een individueel protocol, gebaseerd op het voor de behandeling afgenomen eeg. Kinderen in de placebogroep daarentegen ontvingen feedback gebaseerd op een simulatie-eeg. Na elke sessie ontving het kind een sticker als beloning voor het harde werken. Na een pilotfase (Lansbergen e.a. 2011) werd op advies van neurofeedbackexperts uit het veld het oefenen van leerstrategieën geïmplementeerd en werd gewerkt met een manuele beloningsdrempel.

PARAMETERS EN ONDERZOEKSTRUMENTEN

De primaire onderzoeksmaat betrof de ADHD-RS ingevuld door de onderzoeker. De belangrijkste secundaire onderzoeksmaten waren de ADHD-RS, ingevuld door de leerkracht, de *Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale* (Guy 1976), die klinisch vooruitgang meet, en de *Children's Global Assessment Scale (CGAS)* (Shaffer e.a. 1983), een schaal die globaal functioneren in kaart brengt. De veiligheid van de behandeling werd gemeten met de *Pittsburgh Side Effects Rating Scale (PSERS)* (Pelham e.a. 1993; Sandler & Bodfish 2008) en de *Sleep Disorders Questionnaire (SDQ)* (Sweere 1998). Neurocognitieve effecten werden gemeten voor de functies aandacht, executief functioneren, beloningsgerelateerde processen en tijdsinschatting. Daarnaast werd het eeg dat gedurende de sessies gemeten werd, geanalyseerd voor de actieve frequentieneurofeedbackgroep om te onderzoeken of er neurale zelfregulatie plaatsvond gedurende de sessies. Haalbaarheid van de placeboconditie werd gemeten door na afloop van de behandeling de vraag te stellen in welke groep het kind en de ouders van het kind dachten dat het kind geplaatst was.

GEGEVENSANALYSE

Statistische analyses werden uitgevoerd met het IBM SPSS-programma, versie 20.0 (Armonk, New York; IBM Corp.). Voor elke parameter werd het gemiddelde met een standaarddeviatie berekend. Het significantieniveau werd gesteld op $p = 0,05$ (2-zijdig). Variantieanalyse (ANOVA) werd uitgevoerd voor alle parameters behalve voor de neurocognitieve parameters, waarbij gebruik werd gemaakt van covariantieanalyse (ANCOVA) en de zogenoemde *reliable change index* methode (Jacobson & Truax 1991), een methode om individuele vooruitgang in kaart te brengen. Post-hocanalyses werden uitgevoerd middels ANCOVA om de invloed van een aantal covariaten in kaart te brengen.

Cogmed JM-werkgeheugenonderzoek

ONDERZOEKSPOPULATIE

Dit onderzoek betrof een tripelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek. Kinderen (5-7 jaar) met een geschat totaal IQ van minimaal 80 en een primaire diagnose van ADHD getypeerd middels de DSM-IV-TR, zonder andere psychiatrische stoornis anders dan ODD of *pervasive developmental disorder not otherwise specified* (PDD-NOS) kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek. Zij mochten geen psychofarmaca gebruiken.

Kinderen met een positieve screeningsuitslag van een telefonisch interview op ADHD-symptomen kregen vervolgens een intake en een verkorte intelligentietest (WPPSI-R) (van der Steene 1997). Ook werd de ADHD-RS afgenomen.

Bij kinderen die voldeden aan de inclusiecriteria werden neurocognitieve taken afgenomen, gericht op de aandacht en het executief functioneren. Naast deze neurocognitieve taken werd het dagelijks executief functioneren in kaart gebracht middels de *Behavior Rating Inventory of Executive Function*, ingevuld door ouders en leerkracht (BRIEF-O en BRIEF-L, respectievelijk) (Gioia e.a. 2000; Smidts & Huizinga 2009).

Werving van deelnemende kinderen vond plaats via verwijzingen naar Karakter Universitair Centrum en via Balans en twee kranten.

INTERVENTIE

Aan de deelnemende kinderen (5-7 jaar) met ADHD werden gerandomiseerd de actieve of placebo-werkgeugentraining van het Cogmed JM-programma toegewezen, 25 sessies met een frequentie van 5 keer per week. Stratificatie werd toegepast voor leeftijd en geslacht. Alle betrokkenen in dit onderzoek waren blind voor groepstoewijzing.

De actieve conditie betrof een werkgeheugentraining waarbij de werkgeheugentaken (bestaande uit zeven visuospatieële werkgeheugentaken) moeilijker werden naarmate het kind beter werd in de taken, terwijl de place-

bo-werkgeheugentraining bestond uit het trainen van simpele werkgeheugentaken met eenzelfde moeilijkheidsgraad. De training werd thuis op de computer uitgevoerd onder begeleiding van ouders. Een trainingscoach had wekelijks contact met ouders over de voortgang van de training en de motivatie van het kind, waarbij gebruik werd gemaakt van een gestandaardiseerde vragenlijst.

PARAMETERS EN ONDERZOEKSTRUMENTEN

De primaire onderzoeksmaat betrof de ADHD-RS. Secundaire maten waren onder andere de CGI-I, de CGAS, de BRIEF, en neurocognitieve maten vooral gericht op aandacht, werkgeheugen en overige executieve processen.

GEGEVENSANALYSE

Statistische analyses werden uitgevoerd met IBM SPSS 20.0. Voor elke parameter werd het gemiddelde met de standaarddeviatie berekend. Het initiële significantieniveau werd gesteld op $p = 0,05$ (2-zijdig). Er werd een bonferroni-correctie voor veelvuldig testen toegepast, waarbij de initiële p -waarde gedeeld werd door het aantal variabelen per categorie (gedrag, neurocognitie en globaal klinisch functioneren). Ten slotte werden er ANCOVA's uitgevoerd met correctie voor de variatie in scores bij start voor alle parameters.

Post-hocanalyses werden eveneens uitgevoerd middels ANCOVA, ditmaal om de additionele invloed van de mate van vooruitgang van de getrainde taken in de actieve groep in kaart te brengen op een verbale werkgeheugentaak, de ADHD-RS (ingevuld door onderzoeker en leerkracht), de BRIEF (ingevuld door ouders en leerkracht) en de CGI-I.

RESULTATEN

Onderzoek naar frequentieneurofeedback

Er namen 41 kinderen deel aan dit onderzoek (gemiddelde leeftijd 10,62 (SD 2,5); 34 jongens): 22 kinderen werden toegewezen aan de actieve neurofeedbackgroep en 19 kinderen aan de placebo-neurofeedbackgroep. Er werd, zoals verwacht op grond van randomisatie, geen significant verschil gevonden tussen de groepen wat betrof kenmerken bij aanvang. Alle kinderen voltooiden de training. Omdat er geen verschil werd gevonden in de resultaten met en zonder de kinderen uit de actieve frequentieneurofeedbackgroep van de pilotfase, werd gerapporteerd over beide steekproeven (pilot- en vervolgonderzoek) als zijnde één steekproef.

Beide groepen lieten verbetering zien op ADHD-symptomen (ADHD-RS) en het globaal klinisch functioneren (CGI-I en CGAS), zonder significante verschillen tussen de groepen. Er werden geen relevante bijwerkingen (PSERS en SDQ) gevonden. Zowel op groepsniveau als op individueel

niveau werden geen significante effecten gevonden op neurocognitief functioneren ten gunste van frequentie-neurofeedback. Bovendien werd geen steun gevonden voor toegenomen zelfregulatie van hersenactiviteit na frequentie-neurofeedback. Het raden van de groepstoewijzing bleek niet beter dan op kansniveau.

Onderzoek naar Cogmed JM-werkgeheugentraining

Er namen 51 kinderen deel aan dit onderzoek (gemiddelde leeftijd 6,5 (SD 0,6); 34 jongens); 27 kinderen kregen de actieve werkgeheugentraining en 24 kinderen de placebo-werkgeheugentraining toegewezen. Er werd, zoals verwacht op grond van randomisatie, geen significant verschil gevonden tussen de groepen in kenmerken bij aanvang. Vier kinderen ondergingen minder dan 20 sessies, het aantal sessies dat als minimum gesteld werd om te kunnen spreken van therapietrouw.

Kinderen in de actieve conditie lieten wel verbetering zien op de getrainde werkgeheugentaak, maar geen superieure verbetering op niet-getrainde taken. Er werd wel een significante vooruitgang gevonden op een verbale werkgeheugentrainingstaak ten gunste van de actieve conditie; echter, na bonferronicorrectie was deze vooruitgang niet meer significant. Op de ADHD-symptomen (ADHD-RS), andere neurocognitieve maten en op het globaal klinisch (CGI-I en CGAS) en dagelijks executief functioneren (BRIEF) lieten beide groepen over het algemeen op groepsniveau verbetering zien zonder significante verschillen tussen de groepen. De mate van vooruitgang op de getrainde werkgeheugentaken in de actieve werkgeheugentraining had geen significante invloed op de uiteindelijke resultaten tussen de groepen.

DISCUSSIE

Frequentie-neurofeedback

Onze resultaten laten geen superieur effect zien van frequentie-neurofeedback ten opzichte van placebo-neurofeedback bij kinderen met ADHD op de ADHD-symptomen, het neurocognitief en het globaal klinisch functioneren. De resultaten van ons placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoek stemmen overeen met die van de andere placebogecontroleerde onderzoeken (Arnold e.a. 2012; Perreau Lincke e.a. 2010) en de recente meta-analyse van Sonuga-Barke e.a. (2013). Daarin werd gevonden dat niet-blinde metingen een significant en groot behandelingseffect laten zien in tegenstelling tot blinde metingen waar het effect niet-significant meer was en de effectgrootte marginaal. Over het algemeen steunen methodologisch beter opgezette onderzoeken (met blinde metingen) niet de eerder gevonden effectiviteit (gebaseerd op methodologisch minder goed opgezette onderzoeken) van frequentie-neurofeedback.

Echter, ons onderzoek kent, net zoals de andere onderzoeken naar frequentie-neurofeedback, tekortkomingen: het ging om een relatief kleine steekproef en beperkte gegevens over de mate van verandering van hersenactiviteit, dus de zelfregulatie van hersenactiviteit gedurende de training. Deze gegevens waren enkel voor een deel van de kinderen beschikbaar in de actieve frequentie-neurofeedbackgroep. De huidige onderzoeksresultaten creëren twijfels over de werkzaamheid van frequentie-neurofeedback. Echter, de vraag of frequentie-neurofeedback een meerwaarde heeft in de behandeling van kinderen met ADHD, is niet afdoende beantwoord. Het is op dit moment namelijk onduidelijk of methodologische tekortkomingen van de onderzoeken en/of potentieel suboptimale aspecten van de behandeling zelf een bepalende rol in deze resultaten hebben gespeeld. Een daadwerkelijk gebrek aan effectiviteit van frequentie-neurofeedback zou inhouden dat de onderliggende rationale ervan onjuist is, te weten dat zelfregulatie van hersenactiviteit kan leiden tot een verbetering van symptomen en neurocognitief functioneren. Een gebrek aan effectiviteit door methodologische tekortkomingen of suboptimale aspecten van de behandeling zelf zou echter betekenen dat deze rationale wel juist kan zijn, maar dat nog niet bekend is op welke manier frequentie-neurofeedback het best aangeboden en op effectiviteit onderzocht kan worden. Aspecten van de behandeling waarvan het optimale ontwerp nog onduidelijk is, zijn bijvoorbeeld het protocol, het leerparadigma, de frequentie en duur van de sessies, de manier van implementatie van het geleerde tijdens de sessies in het dagelijks leven en het beloningspercentage.

Het is voor toekomstig onderzoek dus van groot belang om eerdere methodologische tekortkomingen en/of suboptimale behandelingsaspecten te verbeteren opdat meer helderheid verkregen wordt over de klinische meerwaarde van frequentie-neurofeedback bij kinderen met ADHD.

Cogmed JM-werkgeheugentraining

Ons onderzoek naar Cogmed JM-werkgeheugentraining bij jonge kinderen met ADHD laat vooruitgang zien op de intensief getrainde werkgeheugentaken. Echter, het superieure effect in het voordeel van de actieve werkgeheugentraining op een enkele niet-getrainde werkgeheugentaak verdween na correctie voor veelvuldig testen. Verder toonde dit onderzoek geen superieur effect aan van Cogmed JM-werkgeheugentraining ten opzichte van de placebo-werkgeheugentraining op de ADHD-symptomen, neurocognitief, dagelijks executief en globaal klinisch functioneren. De resultaten van ons onderzoek stemmen overeen met die van recente meta-analyses en reviews (Chacko e.a. 2013; Hodgson e.a. 2012; Rapport e.a. 2013; Sonuga-Barke e.a. 2013).

Het effect op een andere taak of functie dan die welke getraind wordt, wordt het transfereffect genoemd. Het theoretisch concept *alignment* houdt in dat de getrainde taak via een niet-getrainde vergelijkbare taak effect (zogenaamde *near transfer*) heeft op andere, minder direct gerelateerde functies (*far transfer*), in dit geval andere neurocognitieve functies, gedragsmatig en klinisch functioneren. Alignment is dus de logische verbinding tussen near en far transfer. In de recente meta-analyses en reviews stellen de auteurs ter discussie of werkgeheugentraining in staat is transfereffecten te genereren. Zij twijfelen aan de alignment van deze training.

In ons onderzoek verdween het near-transfereffect na bonferronicorrectie en werd geen far-transfereffect gevonden. Echter, ons onderzoek was het eerste met een dergelijk robuuste onderzoekopzet bij jonge kinderen, dus replicatieonderzoeken zijn nodig in dezelfde leeftijdsgroep.

Daarnaast kende ons onderzoek, net als de andere onderzoeken, beperkingen, waardoor het vooralsnog niet geheel helder is wat de plaatsbepaling is van Cogmed JM-werkgeheugentraining. Ten eerste betrof het een relatief kleine steekgroep. Ten tweede was het door de placebogecontroleerde opzet onmogelijk te coachen op basis van de individuele prestaties van het kind. De rol van de coach bleef hierdoor mogelijk te beperkt. Eveneens ontbrak de inbedding in een bredere therapeutische context, welke in de klinische praktijk gebruikelijk is en door practici als voorwaarde wordt gesteld om effect te kunnen sorteren.

In de literatuur worden vraagtekens gezet bij de potentie van de Cogmed JM-werkgeheugentraining zelf. Allereerst zijn er aanwijzingen dat deze training een ander aspect van het werkgeheugen traint (Gibson e.a. 2011; Rapport e.a. 2013) dan het aspect dat cruciaal zou zijn bij ADHD, de centrale verwerker (*central executive*) (Kasper e.a. 2012). Dit aspect wordt verantwoordelijk gehouden voor de aansturing van de werkgeheugencapaciteit en is mogelijk het sterkst gerelateerd aan het dagelijks executief functioneren, dus belangrijk voor schoolse vaardigheden (Sarver e.a. 2012). Daarnaast is het enkel trainen van een specifieke neurocognitieve functie misschien onvoldoende om effect te sorteren en moeten meer neurocognitieve functies getraind worden; wellicht dient men dit ook aan te vullen met meer uitgesproken beloningen (Dovis e.a. 2013; Prins e.a. 2011).

Aangezien kinderen met ADHD in onderzoek verschillen laten zien op neurocognitief niveau, is het mogelijk ook cruciaal om vooral die functies te trainen die aangedaan zijn. Een idee is bijvoorbeeld de heterogene groep kinderen met ADHD in te delen in neurocognitieve subgroepen en per subgroep gepaste behandeling aan te bieden. Tevens dient er mogelijk veel meer geoefend te worden in het dagelijkse leven met dat wat er getraind wordt tijdens de training. Ten slotte laten recente bevindingen zien dat de relatie tussen neurocognitieve functies en ADHD-symptomen ingewikkelder blijkt dan aanvankelijk werd aangenomen. Wellicht dient hierover eerst meer helderheid te komen alvorens er verder geprobeerd wordt om ADHD-symptomen te verbeteren door het trainen van cognitieve functies (Coghill e.a. 2013).

CONCLUSIE

Er is onvoldoende duidelijkheid over de plaatsbepaling van frequentieneurofeedback en Cogmed JM-werkgeheugentraining bij de behandeling van kinderen met ADHD. Door onderzoekstekortkomingen en mogelijk door aspecten van deze behandelmethoden zelf, is het zeker niet uit te sluiten dat toekomstig verbeterd onderzoek naar deze behandelmethoden, een meerwaarde zal vaststellen. Op dit moment loopt een aantal goed opgezette onderzoeken naar diverse niet-medicamenteuze behandelmethoden bij kinderen met ADHD. Hopelijk volgen hieruit meer bewezen effectieve behandelmethoden voor kinderen met ADHD.

NOOT

1. Dit overzichtsartikel is een beknopte samenvatting uit het proefschrift *Need, quest & evidence, resting-state oscillations, neurofeedback and working memory training in ADHD* (<http://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/125153/125153.pdf?sequence=1> en de aan hoofdstuk IV, V en VI gerelateerde publicaties (van Dongen-Boomsma e.a. 2013; 2014; Vollebregt e.a. 2014).

Beide onderzoeken werden goedgekeurd door de Centrale Commissie voor Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Ouders en kinderen (> 12 jaar) gaven schriftelijk hun toestemming voor deelname; jongere kinderen gaven mondelinge instemming.

LITERATUUR

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th text rev. ed. Washington: APA; 2000.
- Arnold LE, Lofthouse N, Hersch S, Pan X, Hurt E, Bates B, e.a. Eeg neurofeedback for adhd: Double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. *J Atten Disord* 2012.
- Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of eeg theta/beta ratio research in ADHD: A meta-analysis. *J Atten Disord* 2013; 17: 374-83.
- Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in adhd: The effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: A meta-analysis. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40: 180-9.
- Arns M, Heinrich H, Strehl U. Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road. *Biol Psychol* 2014; 95: 108-15.
- Baddeley A. Working memory. Oxford, UK: Oxford University Press; 1986.
- Barkley RA, Murphy KR. Impairment in occupational functioning and adult ADHD: The predictive utility of executive function (ef) ratings versus ef tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2010; 25: 157-73.
- Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 171-83.
- Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 941-50.
- Carlson SM. Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Dev Neuropsychol* 2005; 28: 595-616.
- Chacko A, Feirsén N, Bedard AC, Marks D, Uderman JZ, Chimiklis A. Cogmed working memory training for youth with ADHD: A closer examination of efficacy utilizing evidence-based criteria. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2013; 42: 769-83.
- Coghill DR, Seth S, Matthews K. A comprehensive assessment of memory, delay aversion, timing, inhibition, decision making and variability in attention deficit hyperactivity disorder: Advancing beyond the three-pathway models. *Psychol Med* 2013; 1-13.
- Dongen-Boomsma M van, Vollebregt MA, Buitelaar JK, Slaats-Willemse D. Working memory training in young children with ADHD: A randomized placebo-controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2014.
- Dongen-Boomsma M van, Vollebregt MA, Slaats-Willemse D, Buitelaar JK. A randomized placebo-controlled trial of electroencephalographic (eeg) neurofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 821-7.
- Dosis S, Van der Oord S, Wiers RW, Prins PJ. What part of working memory is not working in ADHD? Short-term memory, the central executive and effects of reinforcement. *J Abnorm Child Psychol* 2013; 41: 901-17.
- Gevensleben H, Kleemeyer M, Rothenberger LG, Studer P, Flaig-Rohr A, Moll GH, e.a. Neurofeedback in ADHD: Further pieces of the puzzle. *Brain Topogr* 2013.
- Gevensleben H, Rothenberger A, Moll GH, Heinrich H. Neurofeedback in children with ADHD: Validation and challenges. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 447-60.
- Gibson BS, Gondoli DM, Johnson AC, Steeger CM, Dobrzanski BA, Morrissey RA. Component analysis of verbal versus spatial working memory training in adolescents with ADHD: A randomized, controlled trial. *Child Neuropsychol* 2011; 17: 546-63.
- Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychol* 2000; 6: 235-8.
- Guy W. Ecdeu assessment manual for psychopharmacology-revised. Rockville: Dept. of Health, Education and Welfare, ADAMHA, MIMH Psychopharmacology Research Branch; 1976.
- Hodgson K, Hutchinson AD, Denson L. Nonpharmacological treatments for ADHD: A meta-analytic review. *J Atten Disord* 2012; epub.
- Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 12-9.
- Kasper LJ, Alderson RM, Hudec KL. Moderators of working memory deficits in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2012; 32: 605-17.
- Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlstrom K, e.a. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 177-86.
- Klingberg T, Forsberg H, Westerberg H. Training of working memory in children with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 781-91.
- Kort W de, Compaan E, Bleichrodt N, Resing W, Schittekatte M, Bosmans M, e.a. Wisc-iii nl. Handleiding. Londeo: The Psychological Corporation; 2002.
- Lansbergen MM, van Dongen-Boomsma M, Buitelaar JK, Slaats-Willemse D. ADHD and eeg-neurofeedback: A double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *J Neural Transm* 2011; 118: 275-84.
- Monastra VJ, Lynn S, Linden M, Lubar JF, Gruzelier J, LaVaque TJ. Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2005; 30: 95-114.
- Pelham WE Jr, Carlson C, Sams SE, Vallano G, Dixon MJ, Hoza B. Separate and combined effects of methylphenidate and behavior modification on boys with attention deficit-hyperactivity disorder in the classroom. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 506-15.

- Perreau-Linck E, Lessard N, Levesque J, Beauregard M. Effects of neurofeedback training on inhibitory capacities in ADHD children: A single-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Neurotherapy* 2010; 14: 229-42.
- Prins PJ, Dovis S, Ponsoen A, ten Brink E, van der Oord S. Does computerized working memory training with game elements enhance motivation and training efficacy in children with ADHD? *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2011; 14: 115-22.
- Rapport MD, Orban SA, Kofler MJ, Friedman LM. Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clin Psychol Rev* 2013; 33: 1237-52.
- Sandler AD, Bodfish JW. Open-label use of placebos in the treatment of ADHD: A pilot study. *Child Care Health Dev* 2008; 34: 104-10.
- Sarver DE, Rapport MD, Kofler MJ, Scanlan SW, Raiker JS, Altro TA, e.a. Attention problems, phonological short-term memory, and visuospatial short-term memory: Differential effects on near- and long-term scholastic achievement. *Learning and Individual Differences* 2012; 22.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, e.a. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1228-31.
- Smidts D, Huizinga M. Brief executieve functies gedragsvragenlijst. Handleiding. Amsterdam: Hogrefe; 2009.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, e.a. Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 275-89.
- Sweere Y, Kerkhof GA, De Weerd AW, Kamphuisen HA, Kemp B, Schimsheimer RJ. The validity of the Dutch Sleep Disorders Questionnaire (SDQ). *J Psychosom Res* 1998; 45: 549-55.
- Steene GBA van der. WPPSI-R. Wechsler preschool and primary scale of intelligence. Vlaams-Nederlandse aanpassing. Lisse: Swets & Zeitlinger; 1997.
- Vollebregt MA, van Dongen-Boomsma M, Buitelaar JK, Slaats-Willemse D. Does eeg-neurofeedback improve neurocognitive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review and a double-blind placebo-controlled study. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55: 460-72.
- 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.
- Zeeuw P de, Weusten J, van Dijk S, van Belle J, Durston S. Deficits in cognitive control, timing and reward sensitivity appear to be dissociable in ADHD. *PLoS One* 2012; 7: e51416.
- Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD rating scale iv: Psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res* 2005; 14: 186-201.

SUMMARY

Efficacy of frequency-neurofeedback and Cogmed JM-working memory training in children with ADHD

M. VAN DONGEN-BOOMSMA, M.A. VOLLEBREGT, D. SLAATS-WILLEMSE, J.K. BUITELAAR

BACKGROUND The need for and the interest in non-pharmacological treatments for children with ADHD are increasing. The treatments include electro-encephalogram (EEG) frequency-neurofeedback and Cogmed working memory training.

AIM To investigate the efficacy of frequency-neurofeedback and Cogmed working memory training in children with ADHD.

METHOD Forty-one children with ADHD (aged 8-15 years) were assigned to frequency-neurofeedback or to placebo-neurofeedback in a randomized double-blind trial. We took measurements to find out whether frequency-neurofeedback had reduced the severity of the ADHD-symptoms, and/or had improved neurocognitive ability and global clinical functioning. Fifty-one children with ADHD (aged 5-7 years) were assigned to the active Cogmed JM-working memory training or to the placebo working memory training in a randomised double-blind trial. We took measurements to find out whether Cogmed JM-working memory training had reduced the ADHD symptoms, and/or had improved neurocognitive ability, daily performance and global clinical functioning.

RESULTS The ADHD symptoms and global clinical functioning of the children in both neurofeedback groups improved. However, frequency-neurofeedback did not produce any significantly better treatment results than did the placebo neurofeedback. At the neurocognitive level, frequency-neurofeedback did not yield any measurements that were significantly superior to those achieved with placebo feedback. Various outcome measurements improved in both groups with memory training. However, the active working memory training was not found to have produced significantly better results than the placebo training with regards to the ADHD symptoms, neurocognitive ability and daily and global functioning. Children from the active working memory training group showed improvements in trained working memory tasks but not on untrained tasks.

CONCLUSION Neither study produced any conclusive evidence for the efficacy of the investigated treatments in children with ADHD. However, both types of treatments can be further improved. Furthermore, the controlled designs may have restricted the embedding of the treatments. Because of possible improvements in the treatments in the future and because of the design restrictions affecting the treatments in their present form, it is still too early to draw any definitive conclusions about the validity and advantages of the two treatment methods.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)7, 508-516

KEY WORDS ADHD, neurofeedback, working memory training