



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Is er een typisch neuropsychologisch profiel bij volwassenen met ADHD?

Een ontwikkelingsperspectief

Tamminga, H.G.H.; Geurts, H.M.

DOI

[10.1007/s12474-015-0110-3](https://doi.org/10.1007/s12474-015-0110-3)

Publication date

2016

Document Version

Final published version

Published in

Neuropraxis

License

Article 25fa Dutch Copyright Act

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Tamminga, H. G. H., & Geurts, H. M. (2016). Is er een typisch neuropsychologisch profiel bij volwassenen met ADHD? Een ontwikkelingsperspectief. *Neuropraxis*, *20*(1), 11-19. <https://doi.org/10.1007/s12474-015-0110-3>

General rights

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), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Is er een typisch neuropsychologisch profiel bij volwassenen met ADHD? Een ontwikkelingsperspectief

Hyke G.H. Tamminga · Hilde M. Geurts

Samenvatting

Er is in de afgelopen decennia uitgebreid onderzoek gedaan naar cognitieve problemen bij kinderen, maar ook naar cognitieve problemen bij volwassenen met de gedragsdiagnose ADHD. Het idee is dat de geobserveerde symptomen te relateren zijn aan executieve functieproblemen, *delay-aversion*, tijdverwerking en arousal. Dit betekent niet dat er een typisch neuropsychologisch profiel is voor volwassenen met ADHD. We zien dat de cognitieve problemen vaak nog aanwezig blijven als de gedragsproblemen afnemen, maar hierbij is de vraag in welke mate de cognitieve problemen gerelateerd zijn aan ADHD of juist het gevolg zijn van langdurig medicatiegebruik. Daarnaast is sprake van veel heterogeniteit in het type cognitieve problemen dat volwassenen met een ADHD-diagnose nog hebben. Er kan naar onze mening dus niet gesproken worden van een typisch neuropsychologisch ADHD-profiel. In dit kwalitatieve overzichtsartikel zal dit geïllustreerd worden op basis van een serie recente bevindingen.

Trefwoorden executieve functies · delay aversion · tijdverwerking · arousal · ontwikkeling · ADHD

H.M. Geurts (✉)
d'Arc (Dutch Autism and ADHD research center), Brein & Cognitie (kamer 312), Afdeling Psychologie, Universiteit van Amsterdam,
Weesperplein 4,
1018 CV Amsterdam, Nederland
e-mail: h.m.geurts@uva.nl

H.G.H. Tamminga
Academisch Medisch Centrum en d'Arc (Dutch Autism and ADHD research center), Brein & Cognitie, Afdeling Psychologie, Universiteit van Amsterdam,
Amsterdam, Nederland

Inleiding

ADHD is een neurobiologische ontwikkelingsstoornis die wordt gekenmerkt door gedrags-symptomen van inattentie, hyperactiviteit en/of impulsiviteit, die voor het twaalfde levensjaar aanwezig zijn en gepaard gaan met een significante mate van disfunctioneren [1]. Met prevalenties tussen 9,5% en 11,6% bij jongens en 3,7% en 5,4% bij meisjes is het de meest voorkomende psychiatrische stoornis in de kindertijd [2, 3]. In de volwassenheid is de prevalentie beduidend lager.

Bij een substantieel deel van de kinderen met ADHD nemen de gedragsproblemen met het toenemen van de leeftijd dermate af dat de diagnose niet langer zinvol is [4]. Longitudinale studies laten zien dat ongeveer 32% van de kinderen met ADHD in de jongvolwassenheid nog voldoet aan de voorwaarden voor een volledige diagnose (persistente ADHD) en 60% voor een partiële diagnose (ADHD in remissie) [5]. De prevalentie van ADHD in de volwassenheid wordt geschat tussen 1,2% en 7,3% [6] en bij ouderen (60 tot 94 jaar) is de schatting van de prevalentie 2,8% is [7]. Opvallend is dat op groepsniveau, naast volwassenen met persistente ADHD, ook volwassenen met ADHD in remissie cognitieve disfuncties op een of meerdere domeinen tonen ten opzichte van controles, en dat de twee ADHD-groepen op cognitief vlak minder van elkaar verschillen dan van controles. De waargenomen verbetering in het beloop van de gedragsproblemen lijkt dus niet direct te vertalen naar cognitieve normalisatie [8–10]. Daarnaast blijkt uit zelfrapportages dat volwassenen met ADHD ernstige cognitieve problemen ervaren op een groot scala aan cognitieve domeinen [11]. Deze subjectieve cognitieve klachten komen echter niet overeen met geobjectiverde cognitieve problemen, zoals gemeten met neuropsychologische tests [12]. Het lijkt dus zinvol om juist de cognitieve disfuncties goed in kaart te brengen door middel van objectieve tests.

In dit artikel geven we een overzicht van de stand van zaken op het gebied van beeldvormend onderzoek, de belangrijke cognitieve theorieën en de cognitieve problemen bij kinderen en volwassen met ADHD. Hiermee willen we antwoord geven op de vraag of volwassenen met ADHD aan een specifiek neuropsychologisch profiel voldoen.

Beeldvormend onderzoek: de stand van zaken

Als we eerst kijken naar de normale hersenontwikkeling (tot tussen het 20^e en 30^e levensjaar), dan zien we grofweg dat het witte-stofvolume op lineaire wijze toeneemt, terwijl het grijze-stofvolume toeneemt in de kindertijd, in de vroege adolescentie een piek bereikt en vervolgens afneemt [13]. De witte stofintegriteit bereikt pas een piek rond het 40^e levensjaar [14]. Onderzoek met beeldvorming (*magnetic resonance imaging*; MRI) bij ADHD suggereert een vertraagd patroon van corticale hersenontwikkeling, voornamelijk in de prefrontale regio [15]. De corticale dikte bereikt bij kinderen met ADHD later een piek dan bij controles (mediaan 10,5 jaar bij kinderen met ADHD vs. 7,5 jaar bij controles) [15]. De individuele maxi-

male corticale dikte lijkt vergelijkbaar tussen ADHD en controles, maar ook bij adolescenten en volwassenen met ADHD wordt een dunnere cortex waargenomen. Dit lijkt te komen door een versnelde leeftijdsgerelateerde afname van de grijze stof vanaf de adolescentie bij personen met ADHD ten opzichte van controles [16, 17]. In cross-sectionele studies bij kinderen met ADHD is dan ook te zien dat het totale volume van de hersenen, en met name de grijze en witte stof in de prefrontale cortex en de premotorische cortex, kleiner is vergeleken met die van leeftijd- en seksegenoten [18, 19]. Volumetrische verschillen in het cerebellum en de basale ganglia zijn eveneens gevonden [19, 20, 21]. Ook uit functionele MRI (fMRI) studies blijken verschillen in activatie tussen ADHD en controles in frontostriatale en frontocerebellaire circuits bij het uitvoeren van, onder andere, executieve functietests, waarbij activatiepatronen in de basale ganglia lijken te normaliseren, terwijl de frontale afwijkingen prominenter worden met het toenemen van de leeftijd [22]. Verstoringen in het onderdrukken van *default-mode network* (DMN) activatie bij het uitvoeren van een taak suggereren dat inattentie- en inhibitieproblemen bij ADHD meer samenhangen met het disfunctioneren van netwerken dan dat ze afhangen van onafhankelijke hersengebieden [23]. Ook de geobserveerde patronen van hypoconnectiviteit passen bij een vertraagde ontwikkeling, die in de loop van de adolescentie normaliseert [24]. Op groepsniveau zien we dus zowel bij kinderen als volwassenen met ADHD op hersenniveau structurele en functionele verschillen tussen mensen met en zonder ADHD.

Cognitieonderzoek: de stand van zaken

Op groepsniveau worden bij ADHD ook veelvuldig cognitieve stoornissen geobserveerd [19]. De cognitieve stoornissen bij ADHD betreffen zowel executieve als non-executieve functies [25]. Executief functioneren is een paraplubegrip voor hogere cognitieve vaardigheden, waarbij regulatie van cognitie en gedrag op de voorgrond staan, zoals planning, inhibitie, flexibiliteit en complex werkgeheugen [26]. Met non-executief functioneren worden over het algemeen lagere-ordeprocessen bedoeld, zoals perceptie, oriëntatie, verwerkingsnelheid en motorische vaardigheden. Bij ADHD worden voornamelijk een verminderd inhibitievermogen, verbaal en visueel werkgeheugen, volgehouden aandacht en planningsvaardigheden beschreven [27–29], maar ook een lagere reactiesnelheid, meer variabiliteit in reageren en verminderd verbaal episodisch geheugen [30–32].

Verskillende modellen voor het ontstaan van cognitieve disfuncties en gedragsproblemen zijn voorgesteld. Zo stelt het model van Barkley dat gebrekkige inhibitie ten grondslag ligt aan de problemen in het werkgeheugen en regulatie van aandacht, emotie en motivatie [33]. Sonuga-Barke toont echter aan dat inhibitie niet altijd een rol speelt bij impulsief gedrag. Volgens hem hebben sommige kinderen met ADHD een aversie tegen wachten (*delay aversion*), en zijn er twee routes naar ADHD-problematiek (*dual pathway*): een executieve (frontodorsaal striataal circuit) en een motivationele route (frontoventraal striataal circuit) [34]. Beloningen die in de toekomst liggen, lijken dus een minder motiverende prikkel voor mensen met ADHD. Hierbij is de vraag of mensen met ADHD: 1) vooral het wachten vervelend vinden, 2) de beloning als minder motiverend ervaren of 3) het juist lastig vinden om de duur van een interval in te schatten. Er wordt momenteel vanuit gegaan dat ze alle drie een rol spelen. Er blijken bij mensen met ADHD namelijk ook problemen te zijn in de tijdverwerking (*temporal processing deficit*: tijddiscriminatie, tijdreproductie en motorische synchronisatie). Daarom is het *dual-pathwaymodel* inmiddels uitgebreid tot een *triple pathway* [35]. Dit derde pad past ook bij de zogenaamde arousal theorie van ADHD, volgens welke er bij ADHD sprake is van onderarousal en een arousalregulatieprobleem [36]. De bevinding dat personen met ADHD variabel reageren (soms heel snel, maar vaak juist veel trager) wordt als ondersteuning van deze theorie gezien [37]. Op groepsniveau beschrijven de studies bij volwassenen met ADHD stoornissen echter in vergelijkbare cognitieve domeinen als de studies bij kinderen met ADHD stoornissen [38, 39]. De cognitieve problemen worden dus zowel in groepen kinderen als in groepen volwassenen met ADHD geobserveerd.

Ontwikkeling en de rol van medicatiegebruik

Doordat ADHD in de volwassenheid nog maar relatief kort onderwerp van onderzoek is, zijn kinderen en volwassenen met ADHD op cognitief gebied nog nauwelijks met elkaar vergeleken; de bevindingen lopen uiteen. Zo worden bijvoorbeeld bij kinderen grotere stoornissen gevonden in werkgeheugen en tijddiscriminatie en bij volwassenen grotere stoornissen in tijdreproductie en *delay aversion* [40]. Verder worden vergelijkbare stoornissen geobserveerd in volgehouden aandacht en impulsiviteit, maar traagheid in reageren bij volwassenen en niet bij kinderen [41] en blijken werkgeheugenproblemen stabiel bij kinderen met ADHD in de leeftijd van 6 tot 12 jaar [42]. Al

deze bevindingen zijn echter gebaseerd op onderzoek met deelnemers die in het verleden, of ook nog ten tijde van het onderzoek, veelal medicatie gebruikten, terwijl nog onduidelijk is of medicatiegebruik de hersenontwikkeling beïnvloedt.

Behandeling van eerste keuze voor zowel kinderen als volwassenen met een matig ernstige vorm van ADHD, zo adviseren (inter)nationale richtlijnen, zijn psychofarmaca [43–45]. Methylfenidaat (MPH), dat van de psychostimulantia het meest wordt voorgeschreven, vermindert de gedragsproblemen bij ongeveer 70% van de patiënten [46, 47]. Doordat methylfenidaat aan dopamine- en norepinefrintransporters (DAT en NET) hecht, blijven dopamine (DA) en norepinefrine (NE) langer beschikbaar in de synapspleet en verbetert de signaaltransmissie in hersengebieden die zijn geassocieerd met DA en NE [48]. Vergeleken met placebo heeft MPH bij kinderen positieve acute effecten op het executieve en non-executieve geheugen, de reactietijd, de variabiliteit daarin en op de responsinhibitie [49]. Dit komt overeen met de bevindingen in onze eigen systematische literatuurstudie naar dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met MPH [50]. Op basis van een meta-analyse met 24 studies naar responsinhibitie ($n=755$), 13 studies naar werkgeheugen ($n=559$) en 23 studies naar volgehouden aandacht ($n=956$) als uitkomstmaat blijkt dat het acute effect van MPH op responsinhibitie en volgehouden aandacht, afgezet tegen het effect van placebo, middelgroot en significant is. Het effect van MPH op werkgeheugen is klein en niet significant. Hierbij lijkt leeftijd geen rol te spelen. Het acute effect van MPH op cognitie is dus waarschijnlijk vergelijkbaar voor kinderen en volwassenen met ADHD, maar de vraag is of dit ook geldt voor de langetermijneffecten. Met een nog altijd stijgend aantal gebruikers van MPH (in Nederland in 2014 120.000 kinderen en 100.000 volwassenen [51]), is het bepalen van eventuele langetermijneffecten essentieel.

Het gebruik van stimulantia tijdens de hersenontwikkeling zou van invloed kunnen zijn op verschillende hersenfuncties. Dierstudies suggereren dat chronisch medicatiegebruik tijdens de hersenontwikkeling leidt tot neuroadaptive processen, waarmee de uitrijping van de hersenen anders verloopt [52]. Zowel bij normale ratten als bij *spontaneous hypertensive rats* (SHR; een diersmodel voor ADHD) zijn langetermijneffecten van stimulantia geobserveerd. Zo vertonen ratten die op jonge leeftijd behandeld zijn met MPH in de volwassenheid meer depressief en angstig gedrag dan ratten die op volwassen leeftijd behandeld zijn, en zijn de jongbehandelde dieren minder gevoelig voor belonende effecten van voedsel

of drugs [53, 54]. Bij een groep met stimulantia behandelde mensen toonden beeldvormende onderzoeken normalisatie van hersenstructuren en -activiteit [22, 55, 56]. Minder bekend is of MPH-behandeling op jonge leeftijd ook gepaard gaat met een verandering van cognitieve functies; bevindingen lopen uiteen. Sommige onderzoeken met een naturalistisch design suggereren betere aandacht, inhibitie en academische prestaties bij behandelde mensen vergeleken met onbehandelde mensen [57, 58], maar andere tonen juist weer geen verschil in aandacht en werkgeheugen [59]. Pre-existente verschillen tussen behandelde en onbehandelde groepen zijn in dit type onderzoek echter niet ondervangen, terwijl de ernst van de stoornis het krijgen van behandeling voorspelt en dus een zogeheten *confounder* is [3]. De invloed van psychostimulantia op cognitieve ontwikkeling is dus onduidelijk, waardoor we niet goed weten of de cognitieve problemen op groepsniveau nu te relateren zijn aan de aanwezigheid van ADHD of versterkt of verzwakt worden door het (vaak langdurig) gebruik van psychostimulantia. Het is daarom belangrijk om te achterhalen wat het cognitieve profiel is van stimulantianaïeve kinderen en volwassenen met ADHD.

Recentelijk vergeleken we de prestaties van een groep van 53 jongens in de leeftijd van 10 tot 13 jaar en een groep van 48 mannen in de leeftijd van 23 tot 40 jaar, met een klinische ADHD-diagnose, met de prestaties van controlegroepen van dezelfde leeftijd ($n=35$ en $n=32$) [60]. Verschillen tussen leeftijdsgroepen en diagnostische groepen werden onderzocht met neuropsychologische tests van visuospatieel werkgeheugen (*n-back*), simpele reactiesnelheid (bewerking van de Amsterdamse Neuropsychologische Taken subtest Baseline Speed; ANT BS), verbaal episodisch geheugen (15-Woordentest; 15WT), *delay aversion* (Maudsley's Index of Delay Aversion; MIDA), en inhibitie (bewerking van de Go/No-Go test; GNG). Uiteraard presteerden de volwassenen, ongeacht diagnose, op alle tests beter dan de kinderen en presteerden de controlegroepen, ongeacht leeftijd, beter dan de ADHD-groepen op tests van werkgeheugen, reactiesnelheid, verbaal episodisch geheugen en inhibitie maar, wegens een plafondeffect, niet op *delay aversion*. Er was geen interactie tussen leeftijd en diagnostische groep, dus disfuncties in werkgeheugen, reactiesnelheid, verbaal episodisch geheugen en inhibitie waren vergelijkbaar voor stimulantianaïeve kinderen en volwassenen met ADHD. Aangezien de geobserveerde cognitieve problemen niet het gevolg kunnen zijn van langdurig medicatiegebruik, bieden de resultaten een helder inzicht in

de vergelijkbare cognitieve aspecten van ADHD in de kindertijd en volwassenheid.

We weten uit ons eigen onderzoek dat er dus cognitieve problemen zijn bij kinderen en volwassenen met ADHD die geen MPH hebben gebruikt en we weten dat MPH een positief acuut effect heeft op cognitieve functies. We weten alleen nog niet of MPH nog doorwerkt op het cognitief functioneren wanneer MPH niet meer gebruikt wordt. Zoals eerder aangegeven, maken de hersenen gedurende de kindertijd een sterke ontwikkeling door en is de invloed van stimulantia op deze ontwikkeling nog onbekend. We hebben daarom onderzocht of vier maanden behandeling met MPH ten opzichte van placebo leidt tot een verandering in cognitieve functies, gemeten na het staken van medicatie (*wash-out* periode één week). De hoofdvraag was of MPH-behandeling de cognitieve ontwikkeling beïnvloedt. Om deze vraag te beantwoorden, werden jongens in de leeftijd van 10 tot 13 jaar ($n=50$) en mannen van in de leeftijd van 23 tot 40 jaar ($n=49$) geïncludeerd in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde medicatietrial (RCT) [61]. Op dubbelblinde wijze werden de jongens en mannen behandeld met MPH of placebo volgens de klinisch optimale dosering (volwassenen in placebogroep $n=24$, overige groepen $n=25$). Voorafgaand aan de behandeling en na een *wash-out* van één week werden de deelnemers getest op een aantal cognitieve domeinen: het visuospatieële werkgeheugen (*n-back*), responsinhibitie (GNG), simpele reactiesnelheid (bewerking van ANT BS), verbaal episodisch geheugen (15-WT) en *delay aversion* (MIDA). Uit de resultaten blijkt dat alleen de prestatie op werkgeheugen en verbaal episodisch geheugen gedurende deze korte periode verbeterde tussen de voor- en nameting. Het al dan niet gebruiken van medicatie speelde geen rol. Uit afwezigheid van interactie-effecten tussen meetmoment en medicatieconditie blijkt ook dat de behandeling met MPH geen persisterende effecten op de cognitie had. De keuze om alleen mannen te selecteren, had als intentie homogeniteit te bevorderen en kwam voort uit de ethische overweging het aantal deelnemers in de placeboconditie te beperken. Gezien verschillen tussen de seksen in bijvoorbeeld functionele neuroanatomie [62] en acute medicatierespons [63] zijn de resultaten dan ook niet direct generaliseerbaar naar meisjes en vrouwen met ADHD.

Samenvattend zien we bij zowel kinderen als volwassenen met ADHD cognitieve problemen. Deze cognitieve problemen lijken niet het gevolg van langdurig medicatiegebruik, want ook bij stimulantianaïeve deelnemers met ADHD worden deze cognitieve problemen geobserveerd. Verder

weten we dat het gebruik van MPH een positief acuut effect heeft op cognitie; zodra MPH echter wordt gestaakt, zien we na vier maanden MPH-gebruik geen blijvend positief of negatief effect op cognitie. Dit lijkt in tegenspraak met de hersenstudies die juist normalisatie van hersenstructuren en -activiteit bij met stimulantia behandelde groepen tonen [22, 55, 56]. In deze studies ging het echter om jarenlang medicatiegebruik. Het is dus de vraag of vier maanden behandeling lang genoeg was en welke duur dan wél voldoende is om een eventueel effect van MPH op de lange(re) termijn te kunnen observeren. Dit is informatief, omdat het bestaan van langetermijneffecten aanknopingspunten zou bieden voor het bepalen van een geschikt moment om medicatiegebruik te staken [64].

De vertaling naar de klinische praktijk

Bij het beschrijven van zowel de cognitieve problemen, de rol van ontwikkeling en de mogelijke effecten van MPH-gebruik hebben we het steeds gehad over groepen kinderen en volwassenen met ADHD. Wat geldt voor de groep als geheel, hoeft echter niet te gelden voor alle individuele deelnemers. Als clinicus is het belangrijk om te weten hoe groepsbevindingen te vertalen zijn naar een individu. In de afgelopen jaren is steeds duidelijker geworden dat niet iedereen met ADHD dezelfde objectiveerbare cognitieve stoornissen heeft. We zien dat ongeveer 50% van zowel de kinderen als de volwassenen met ADHD op een of meer cognitieve functies afwijkend scoort [12, 65–67]. Van de kinderen die afwijkend scoren, heeft slechts 80% een probleem in een van de drie cognitieve domeinen van het eerder beschreven *triple-pathway* model. Daarnaast bleek het disfunctioneren op verschillende cognitieve domeinen slechts op kansniveau te overlappen, wat suggereert dat er verschillende cognitieve subtypen zijn met mogelijk een andere neurobiologische oorsprong [68]. We weten dus dat volwassenen met ADHD nog cognitieve problemen ervaren [11] en dat deze problemen bij een deel van de volwassenen ook geobjectiveerd kunnen worden (zie onze eigen studie, maar ook [12, 38, 69, 70]). We zien bij één persoon met ADHD echter zelden problemen in alle cognitieve domeinen (executieve functies, beloningsgevoeligheid, tijdverwerking en arousal). Gezien deze heterogeniteit en gebrek aan specificiteit draagt neuropsychologisch onderzoek vooralsnog niet bij aan de classificerende diagnostiek. Nu kijkt een neuropsycholoog vaak naar het cognitieve profiel en niet slechts naar een cognitief domein. De laatste jaren zien we

dat, ook in het wetenschappelijk onderzoek, een verschuiving gaande is van het bestuderen van specifieke cognitieve functies naar het bestuderen van een cognitief profiel [71]. Met een methode om geclusterde groepen te ontdekken uit netwerken van individuele factorscores die in meer of mindere mate samenhangen, bleek recentelijk dat er drie typen cognitieve profielen te onderscheiden zijn bij volwassenen met ADHD [72]. In het eerste profiel waren er vooral problemen op het gebied aandacht en inhibitie, in het tweede profiel stonden problemen in *delay discounting* voorop en in het derde profiel hadden de volwassenen met ADHD vooral problemen met hun werkgeheugen en verbale vloeiendheid. De profielen bleken niet typisch voor de volwassenen met ADHD, want dezelfde profielen werden ook geobserveerd bij volwassenen zonder ADHD. De verschillen tussen volwassen met en zonder ADHD lijken dus niet zozeer kwalitatief te zijn, maar eerder kwantitatief. In onze eigen studie hebben wij op een andere manier dan onze collega's uit Nijmegen naar individuele profielen gekeken [60], namelijk met *multivariate normative comparisons* (MNC) [73]. Met MNC vergelijkt men de samenhang tussen de prestaties van een individu op verschillende tests met de samenhang van de normgroep op dezelfde tests, wat mogelijkheden biedt voor gebruik in een klinische setting. We zagen dat 44% van de volwassenen met ADHD een afwijkend cognitief profiel had, tegen slechts 6% van de kinderen met ADHD. Dat bij kinderen het percentage op kansniveau lager is, lijkt te komen door een kleinere samenhang tussen prestaties op verschillende testonderdelen, waarmee de gevoeligheid en geschiktheid van dit type analyse in deze groep lager is. Samengevat lijkt er niet één specifiek cognitief profiel te zijn bij kinderen en volwassenen met ADHD. Het in kaart brengen van een cognitief profiel biedt wel inzicht in de sterke en zwakke kanten van iemand met een ADHD-diagnose en is belangrijk voor de diagnose in ruimere zin, maar het neuropsychologisch functioneren is te specifiek voor classificerende diagnostiek.

Een andere uitdaging voor het klinische veld is het vertalen van de behandelstudies naar een individu. Zoals in vele behandelstudies hebben wij in onze behandelstudie gebruikgemaakt van onder andere experimentele cognitieve tests. Dit zijn eenvoudig af te nemen computertests, waarmee interbeoordelaarsverschillen geminimaliseerd zijn. Het probleem is dat de test-herstestbetrouwbaarheid en andere psychometrische eigenschappen van deze tests veelal onbekend zijn, terwijl informatie hierover essentieel is bij het doen van uitspraken over de werkzaamheid van een interventie in de klinische praktijk. Met

de test-hertestbetrouwbaarheid kan namelijk de zogenaamde *reliable change index* (RCI) berekend worden; een maat om te bepalen of de individuele of groepsprestatie vooruitgaat, terwijl gecorrigeerd wordt voor een algemeen specifiek leereffect. De test-hertestbetrouwbaarheid van de door ons gebruikte experimentele taken blijkt echter voor zowel kinderen als volwassenen (controles) onvoldoende, terwijl deze voor een klassieke, klinisch veelgebruikte test van het verbaal episodisch geheugen (15-WT) wél voldoende is [74]. Dit maakt het extra complex om een vertaling te maken van de wetenschappelijke literatuur naar de klinische praktijk.

De toekomst

Het neuropsychologisch onderzoek naar kinderen en volwassenen met ADHD heeft ons inzicht gegeven in de hersenontwikkeling en de cognitieve theorieën over ADHD, maar biedt nog te weinig handvatten voor de diagnostische klinisch-

neuropsychologische praktijk. Om die vertaalslag te maken, is het naar onze mening belangrijk dat er in wetenschappelijke studies niet alleen naar de groepseffecten wordt gekeken, maar ook wordt gerapporteerd over hoe deze effecten zich vertalen naar het individu (bijvoorbeeld door het vermelden van hoeveel deelnemers een klinisch-significant probleem hebben). Daarnaast is het cruciaal dat experimentele cognitieve taken ook aan methodologische voorwaarden voldoen, zoals we dat verwachten bij neuropsychologische taken die we in de dagelijkse klinische praktijk gebruiken. De ontwikkeling van stabielere cognitieve tests zal namelijk bijdragen aan zuiverdere resultaten en daar zijn zowel de theorievorming over ADHD als de individuele beoordeling bij gebaat.

Acknowledgments Dit artikel is gebaseerd op de Nederlandstalige samenvatting van het proefschrift van de eerste auteur onder begeleiding van Liesbeth Reneman en Hilde Geurts. Dit proefschrift is een onderdeel van het ePOD project van Liesbeth Reneman, waaraan vele collega's en deelnemers hebben meegewerkt. Bij dezen willen we al deze collega's en deelnemers bedanken.

Literatuur

1. American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. edn. Washington, DC: American Psychiatric Association [APA]; 2013.
2. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen, RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997–2008. *Pediatrics*. 2011;127:1034–42.
3. Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001–2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125:75–81.
4. Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Killian JM, Katusic SK. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: a prospective study. *Pediatrics*. 2013;131:637–44.
5. Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord*. 2005;9:384–91.
6. Fayyad J, Graaf R de, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Brit J Psychiat*. 2007;190:402–09.
7. Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, Ven P van de, Beekman ATF, Deeg DJH, et al. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in older adults in The Netherlands. *Brit J Psychiat*. 2012;201:298–305.
8. Biederman J, Petty CR, Ball SW, Fried R, Doyle AE, Cohen D, et al. Are cognitive deficits in attention deficit/hyperactivity disorder related to the course of the disorder? A prospective controlled follow-up study of grown up boys with persistent and remitting course. *Psychiat Res*. 2009;170:177–82.
9. McAuley T, Crosbie J, Charach A, Schachar R. The persistence of cognitive deficits in remitted and unremitted ADHD: a case for the state-independence of response inhibition. *J Child Psychol Psychiat*. 2014;55:292–300.
10. Bédard AC, Trampush JW, Newcorn JH, Halperin JM. Perceptual and motor inhibition in adolescents/young adults with childhood-diagnosed ADHD. *Neuropsychol*. 2010;24:424–34.
11. Fuermaier ABM, Tucha L, Koerts J, Aschenbrenner S, Weisbrod M, Lange KW, et al. Cognitive complaints of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Neuropsychol*. 2014;28:1104–22.
12. Fuermaier ABM, Tucha L, Koerts J, Aschenbrenner S, Kaunzinger I, Hauser J, et al. Cognitive impairment in adult ADHD – perspective matters! *Neuropsychol*. 2015;29:45–58.
13. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci*. 1999;2:861–63.

14. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, Engvig A, et al. Life-span changes of the human brain white matter: Diffusion Tensor Imaging (DTI) and volumetry. *Cereb Cortex*. 2010;20:2055–68.
15. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Nat Acad Sci*. 2007;104:19649–54.
16. Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, Rossi P de, Sharp W. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiat*. 2013;74:599–606.
17. Shaw P, Sharp WS, Morrison M, Eckstrand K, Greenstein DK, Clasen LS, Evans AC, Rapoport JL. Psychostimulant treatment and the developing cortex in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiat*. 2009;166:58–63.
18. Mostofsky SH, Cooper KL, Kates WR, Denckla MB, Kaufmann WE. Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiat*. 2002;52:785–94.
19. Krain AL, Castellanos FX. Brain development and ADHD. *Clin Psychol Rev*. 2006;26:433–44.
20. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil*. 2003;9:184–95.
21. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, Pierson R, Greenstein DK, Nugent TF, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiat*. 2007;164:647–55.
22. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *Arch Gen Psychiat*. 2013;70:185–98.
23. Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal–striatal model. *Trends Cog Sci*. 2012;16:17–26.
24. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? a review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:904–16.
25. Castellanos FX, Sonuga-Barke ESJ, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci*. 2006;10:117–23.
26. Stuss DT. Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17:759–65.
27. Doyle AE. Executive functions in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiat*. 2006;67:21–6.
28. Kasper LJ, Alderson M, 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.
29. Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, More AN. Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol*. 2012;121:360–71.
30. Andersen PN, Egeland J, Oie M. Learning and memory impairments in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Learn Disabil*. 2013;46:453–60.
31. Crocker N, Vaurio L, Riley EP, Mattson SN. Comparison of verbal learning and memory in children with heavy prenatal alcohol exposure or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35:1114–21.
32. Epstein JN, Brinkman WB, Froehlich T, Langberg JM, Narad ME, Antonini TN, et al. Effects of stimulant medication, incentives, and event rate on reaction time variability in children with ADHD. *Neuropsychopharmacol*. 2011;36:1060–72.
33. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*. 1997;121:65–94.
34. Sonuga-Barke EJS. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27:593–604.
35. Sonuga-Barke EJS, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adol Psychiat*. 2010;49:345–55.
36. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24:7–12.
37. Karalunas SL, Geurts HM, Konrad K, Bender S, Nigg JT, Child J. Reaction time variability in ADHD and autism spectrum disorders: measurement and mechanisms of a proposed transdiagnostic phenotype. *J Child Psychol Psychiat*. 2013;55:685–710.
38. Alderson RM, Kasper LJ, Hudec KL, Patros CHG. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and working memory in adults: a meta-analytic review. *Neuropsychol*. 2013;27:287–302.
39. Bálint SB, Czobor P, Komlósi S., Mészáros Á, Simon V, Bitter I. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): gender- and age-related differences in neurocognition. *Psychol Med*. 2009;39:1337–45.
40. Marx I, Hübner T, Herpertz SC, Berger C, Reuter E, Kircher T, et al. Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents and young adults with ADHD. *J Neur Transm*. 2010;117:403–19.

41. Tucha L, Tucha O, Walitza S, Sontag TA, Laufkötter R, Linder M, et al. Vigilance and sustained attention in children and adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2009;12:410–21.
42. Barnett R, Maruff P, Vance A, Luk ESL, Costin J, Wood C, et al. Abnormal executive function in attention deficit hyperactivity disorder: the effect of stimulant medication and age on spatial working memory. *Psychol Med.* 2001;31:1107–15.
43. Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr.* 2013;172:895–906.
44. Kooij SJJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: the European Network Adult ADHD. *BMC Psychiat.* 2010;10:1–24.
45. Trimbos Instituut. Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen, versie 1.0. Utrecht: Trimbos-instituut; 2005.
46. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hamerness P, Harpold T, et al. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiat.* 2006;59:829–35.
47. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiat.* 2005;57:456–63.
48. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? a meta-analysis. *Am J Psychiat.* 2012;169:264–72
49. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiat.* 2013;76:603–15.
50. Tamminga HGH, Reneman L, Huizenga HM, Geurts HM. Effects of methylphenidate on executive functioning in ADHD across the lifespan: a meta-regression analysis. submitted
51. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Flinker stijging volwassen gebruikers methylfenidaat. Den Haag: Stichting Farmaceutische Kengetallen; 2014.
52. Andersen SL, Navalta CP. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs. *Int J Dev Neurosci.* 2004;39:1337–45.
53. Bolaños CA, Willey MD, Maffeo ML, Powers KD, Kinka DW, Grausam KB, et al. Antidepressant treatment can normalize adult behavioral deficits induced by early-life exposure to methylphenidate. *Biol Psychiat.* 2008;63:309–16.
54. Vendruscolo LF, Izidio GS, Takahashi RN, Ramos A. Chronic methylphenidate treatment during adolescence increases anxiety-related behaviors and ethanol drinking in adult spontaneously hypertensive rats. *Beh Pharmacol.* 2008;19:21–7.
55. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiat.* 2011;168:1154–63.
56. Wang GJ, Volkow ND, Wigal T, Kollins SH, Newcorn JH, Telang F, et al. Long-term stimulant treatment affects brain dopamine transporter level in patients with attention deficit hyperactive disorder. *Plos One.* 2013;8:e63023
57. Powers RL, Marks DJ, Miller CJ, Newcorn JH, Halperin JM. Stimulant treatment in children with attention-deficit/hyperactivity disorder moderates adolescent academic outcome. *J Child Adol Psychopharmacol.* 2008;18:449–59.
58. Semrud-Clikeman M, Pliszka S, Liotti M. Executive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: combined type with and without a stimulant medication history. *Neuropsychol.* 2008;22:329–40.
59. Stoy M, Schlagenhaut F, Schlochtermeier L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, et al. Reward processing in male adults with childhood ADHD – a comparison between drug-naïve and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacol.* 2011;215:467–81.
60. Tamminga HGH, Reneman L, Bouziane C, Bottelier MA, Schranter A, Geurts HM. Cognition in stimulant treatment-naïve boys and men with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: an age perspective. submitted
61. Bottelier MA, Schouw MLJ, Klomp A, Tamminga HGH, Schranter AGM, Bouziane C, et al. The effects of Psychotropic Drugs on the Developing brain (ePOD) study: methods and design. *BMC Psychiat.* 2013;14:1–12.
62. Valera EM, Brown A, Biederman J, Faraone SV, Makris N, Monuteaux MC, et al. Sex differences in the functional neuroanatomy of working memory in adults with ADHD. *Am J Psychiat.* 2010;167:86–94.
63. Sonuga-Barke EJS, Coghill D, Markowitz JS, Swanson JM, Vandenbergh M, Hatch SJ. Sex differences in the response of children with ADHD to once-daily formulations of methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat.* 2007;46:701–10.
64. Loo-Neus GHH van de, Rommelse N, Buitelaar JK. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21:584–99.
65. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJS. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biol Psychiat.* 2005;57:1224–30.

66. Sjöwall D, Roth L, Lindqvist S, Thorell LB. Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *J Child Psychol Psychiatr.* 2013;54:619–27.
67. Dosis S, Oord S van der, Huizenga HM, Wiers RW, Prins PJM. Prevalence and diagnostic validity of motivational impairments and deficits in visuospatial short-term memory and working memory in ADHD subtypes. *Eur Child Adol Psychiatr.* (in press)
68. Zeeuw P de, Weusten J, Dijk S van, Belle J van, Durston S. Deficits in cognitive control, timing and reward sensitivity appear to be dissociable in ADHD. *Plos One.* 2012;7:1–12.
69. Lijffijt M, Kenemans L, Verbaten MN, Engeland H van. A meta-analytic review of stopping performance in attention-deficit/hyperactivity disorder: deficient inhibitory motor control? *J Abnorm Psychol.* 2005;114:216–22.
70. McLean A, Dowson J, Toone B, Young S, Bazanis B, Robbins TW, et al. Characteristic neurocognitive profile associated with adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychol Med.* 2004;34:681–92.
71. Hulst BM van, Zeeuw P de, Durston S. Distinct neuropsychological profiles within ADHD: a latent class analysis of cognitive control, reward sensitivity and timing. *Psychol Med.* 2015;45:735–45.
72. Mostert JC, Onnink AMH, Klein M, Dammers J, Harneit A, Schulten T, et al. Cognitive heterogeneity in adult attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic analysis of neuropsychological measurements. *Eur Neuropsychopharmacol.* advance online publication.
73. Huizenga HM, Smeding H, Grasman RPPP, Schmand B. Multivariate normative comparisons. *Neuropsychologia.* 2007;45:2534–42.
74. Tamminga HGH, Reneman L, Schmand B, Geurts HM. Serial assessment with experimental cognitive tests in normal children and adults: test-retest reliability and reliable change. submitted

Hyke G.H. Tamminga, neuropsycholoog

Hilde M. Geurts, neuropsycholoog