

De relatie tussen een verhoudingsmaat van neurale oscillaties in rs-EEG en ADHD-symptomatologie

Bachelorthesis Psychologie

2021-2022

M. J. Huising

ANR: 377151

SNR: 2035478

E-mail: m.j.huising@tilburguniversity.edu

Onder begeleiding van: dr. G.J.M. van Boxtel

Tweede beoordelaar: dr. T.J.T.M van Laarhoven

Departement Cognitieve Neuropsychologie, Tilburg University

Juni, 2022

Samenvatting

De neurobiologische aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis zorgt voor aanzienlijke problemen in het dagelijks functioneren van kinderen, adolescenten en volwassenen met deze stoornis. Daarentegen is nog niet helemaal duidelijk hoe de onderliggende neurofysiologie verschilt en/of overeenkomt met neurotypische individuen. Om potentiële verschillen in de onderliggende neurofysiologie te onderzoeken is een verhoudingsmaat genomen tussen de gemiddelde theta power en beta power. Deze studie probeert de vraag te beantwoorden of er een samenhang is tussen de *theta/beta ratio* en ADHD-symptomatologie, gemeten door middel van de *Adult ADHD self-report scale* (ASRS) ($n = 35$). Hierbij is gebruik gemaakt van een resting-state EEG met twee condities: (1) resting state, ogen gesloten en (2) resting state, ogen open. Zoals verwacht lieten de huidige resultaten zien dat er een significante positieve correlatie is gevonden tussen de *theta/beta ratio* en ADHD-symptomatologie. Als laatste is de correlatie tussen alfa power in de ogen gesloten conditie en ADHD-symptomatologie berekend. Deze verwachte positieve correlatie bleek echter niet significant te zijn. De resultaten doen vermoeden dat ADHD-symptomatologie samengaat met verschillende neurofysiologische kenmerken, echter kan hier geen causale conclusie uit getrokken worden. Toekomstig onderzoek is nodig dat over een langere periode strekt, en daarbij dezelfde personen volgt. Ook kan er meer duidelijkheid worden verschaft over de rol van hersenoscillaties door meer neurofysiologische subgroepen te onderzoeken. Mogelijk bieden deze subgroepen een duidelijkere verklaring voor de cognitieve beperkingen die mensen met ADHD ervaren dan enkele frequentiebanden.

Inleiding

Aandachtstekort-hyperactiviteitsstoornis (ADHD) wordt in de DSM-V beschreven als een neurobiologische ontwikkelingsstoornis die wordt gekenmerkt door een hardnekkig patroon van onoplettendheid en/of hyperactiviteit-impulsiviteit dat het dagelijks functioneren of de ontwikkeling in significante mate belemmert. In een onderzoek van Song et al. (2021) werd de prevalentie van persistente ADHD onderzocht, wat resulteerde in een wereldwijde prevalentie van 2,58% in volwassenen. Volgens een studie van Sayal et al. (2018) wordt de prevalentie van ADHD in kinderen en jongvolwassenen geschat op ongeveer 5%.

De beperkingen van ADHD kunnen een beduidende invloed hebben op het individu gedurende de jeugd en eventueel tot in de volwassenheid, vooral als ze niet optimaal beheerst kunnen worden. De gedragsproblemen die mensen met ADHD ervaren, zorgen ervoor dat zij uitgedaagd worden op een unieke manier, met name na het voortgezet onderwijs waarin zelfdiscipline en hogere orde executieve functies een belangrijke rol spelen. Een afnemend werkgeheugen, problemen met lang de aandacht vasthouden en een toenemende mentale rusteloosheid zorgen ervoor dat academisch functioneren moeilijker wordt. Hoewel er vooruitgang wordt geboekt voor wat betreft het behandelen en diagnosticeren van ADHD, kan er nog veel geleerd worden over de onderliggende mechanismes die ADHD mogelijk maken. Zo is de laatste jaren het aantal onderzoeken naar neurofysiologische metingen in ADHD-populaties gestegen. Hierbij wordt vaak gebruik gemaakt van elektro-encefalogram (EEG).

EEG is een non-invasieve methode die gebruikt wordt om de elektrische activiteit van de hersenen te meten door elektroden, die de activiteit van groepen corticale neuronen meten, op de hoofdhuid te plaatsen. Door EEG te gebruiken bij populaties met ADHD wordt onderzocht of mensen met ADHD kunnen worden onderscheiden van mensen zonder ADHD

door middel van verschillen in neurale mechanismes (Monastra et al., 2001). Het EEG-sigitaal is een sinusoidale. Het EEG-sigitaal heeft twee componenten: de amplitude (μV) en de frequentie (Hz). In het EEG wordt de amplitude aangeduid in microvolt, dit is het verschil tussen de hoogste piek en het laagste dal van één oscillatie. De '*power*' van de golven kan omschreven worden als de hoeveelheid variantie in het EEG in een bepaalde frequentieband. De frequentie van een sinusoidale indiceert hoe snel de golven oscilleren, wat wordt gemeten met het aantal golven per seconde. Het neurale mechanisme dat in EEG wordt gemeten is de *power* die de amplitude heeft van de neurale oscillaties. Neurale oscillaties zijn belangrijke indicaties voor gecoördineerde communicatie binnen een neurale netwerk (Buzsáki & Draguhn, 2004).

In de neurofysiologie wordt steeds meer gebruik gemaakt van een 'resting-state EEG' (rs-EEG). Tijdens een rs-EEG vertegenwoordigen verschillende neurale oscillaties hersenactiviteit op verschillende plekken (spatieel) en op verschillende tijdstippen (temporeel) zonder dat er een taak wordt uitgevoerd. Het onderzoek van Woltering et al. (2012) doet vermoeden dat deze neurale oscillaties op de cortex worden gemeten en ten grondslag zouden kunnen liggen aan bepaalde ADHD- symptomatologie. Het aantal frequenties, gemeten in Hertz (Hz), ligt ten grondslag aan de neurofysiologische verschillen tussen neurale oscillaties. Er zijn verschillende neurale oscillaties, namelijk alfa, beta, delta, theta en gamma. De delta- en theta-oscillaties vallen onder de langzame oscillaties; deze langzame oscillaties worden gekenmerkt door een lage frequentie. In deze studie worden delta- en gamma-oscillaties buiten beschouwing gehouden. In de theta-oscillaties wordt de meeste *power* gevonden in een frequentiespectrum van 4-7.5 Hz (Klimesch, 1999). Theta-oscillaties worden geassocieerd met creatief bezig zijn, inspiratie, beeldend denken en een gefocuste staat (Marzbani et al., 2016). Voor alfa-oscillaties wordt de meeste *power* gevonden in een frequentiespectrum van 7,5-12,5 Hz. Ontspanning is een van de

belangrijkste kenmerken van de alfa-oscillaties, alhoewel alertheid en gereedheid ook een rol spelen in alfa-oscillaties (Marzbani et al., 2016). Beta-oscillaties hebben de meeste *power* in frequenties tussen de 13 en 30 Hz (Schutte et al., 2017). De beta-oscillaties worden geassocieerd met complete alertheid. Focus, denken en aanhoudende aandacht zijn belangrijke kenmerken van de beta-oscillaties (Marzbani et al., 2016). Beta-activiteit is daarom ook een goede indicatie voor de mentale prestaties, en daaruit volgend wordt ongepaste beta-activiteit gelinkt met mentale en fysieke stoornissen zoals bijvoorbeeld ADHD (Egner & Gruzelier, 2004). Uit een onderzoek van Barry et al. (2003) is gebleken dat kinderen met ADHD een hogere *power* hebben in langzame oscillaties relatief aan neurotypische controlegroepen. In hetzelfde onderzoek is ook gevonden dat kinderen met ADHD een lagere *power* hebben als het gaat om snelle oscillaties.

Uit een studie van Lindsley (1960) is gebleken dat de frequentie van EEG-oscillaties een maat is voor de activiteit van onderliggende hersengebieden. Daarenboven wordt gevonden dat langzame oscillaties (delta en theta) weinig hersenactiviteit indiceren en snelle oscillaties (alfa en beta) veel hersenactiviteit. Bestaande literatuur heeft zich vooral gefocust op een verhoudingsmaat tussen verschillende oscillaties. Volgens een onderzoek van Snyder & Hall (2006) blijkt een verhoudingsmaat tussen de *power* van snelle oscillaties (alfa of beta) en die van langzame oscillaties (delta of theta) een van de meest betrouwbare neurofysiologische indexen voor ADHD te zijn. De meest solide bevinding in mensen met ADHD is de verhoogde *power* van theta-activiteit en in mindere mate een verlaging van beta *power* (Snyder & Hall, 2006; Loo & Makeig, 2012; Cortese, 2012; Barry et al., 2003). Doordat er in individuen met ADHD relatief veel theta *power* en relatief minder beta *power* wordt gevonden, is een verhoudingsmaat tussen de twee neurale oscillaties een veel gebruikte maatstaf voor ADHD-symptomatologie. De *power* van de theta-oscillaties wordt negatief gelinkt met alertheid. Een verhoogde theta-activiteit gaat samen met een minder opgewonden

en minder gefocuste toestand (Loo & Barkley, 2005), iets wat past in de symptomatologie van ADHD. Daarentegen wordt de *power* van beta-oscillaties positief gelinkt met aandacht, wat zou betekenen dat een verminderde *power* van beta oscillaties ook voor een minder gefocuste toestand zorgt (Banachewski & Brandeis, 2007). Hieruit kunnen we concluderen dat een verhoogde *theta/beta ratio*, waarbij de *power* van theta-oscillaties relatief hoog is en de *power* van beta-oscillaties relatief laag is, in lijn is met de symptomatologie van ADHD. Het is dan ook niet toevallig dat de *theta/beta ratio* al regelmatig wordt toegepast in neurofeedbackbehandelingen van ADHD. De vraag is echter of deze neurale oscillaties in het rs-EEG-signaal onderliggend zijn aan ADHD-symptomatologie of andersom.

Een rs-EEG heeft ook de eigenschap van een spatiële resolutie, dit is de nauwkeurigheid met betrekking tot locatie. De verschillende frequentiebanden van het EEG, alfa-, beta- en theta-oscillaties zijn namelijk niet gelijk verdeeld over de schedel maar worden op verschillende plekken teruggevonden. Met name de frontale cortex speelt een belangrijke rol in cognitieve controlefuncties. De dopamine in de prefrontale cortex moduleert cognitieve controle waarbij deze de aandacht, het werkgeheugen en cognitieve flexibiliteit beïnvloedt (Pizzorno & Murray, 2021). In verschillende onderzoeken is gevonden dat theta-oscillaties het vaakst frontaal op schedel worden gevonden. (Cavanagh et al., 2009; Cavanagh et al., 2010). Op basis van het internationale 10-20 EEG systeem is dit rond elektrode Fz van het rs-EEG. Dit is consistent met de eigenschappen van theta-oscillaties en de eigenschappen van de frontale cortex. Bovendien speelt de prefrontale cortex een belangrijke rol in concentratie, aanhoudende aandacht en aandachtregulatie door het effect dat het heeft op de sensorische cortex (Arnsten, 2009). Daarnaast speelt de prefrontale cortex ook een belangrijke rol in het inhiberen van interne dan wel externe afleidingen (Arnsten, 2009). Een consistente bevinding in individuen met ADHD is een algemene afname van witte stof in de prefrontale cortex (Tripp & Wickens, 2009); de witte stof bestaat uit axonen van zenuwcellen en de

myelineschede die om de axonen heen liggen. De studie van Lindsley (1960) stelde al dat kinderen met ADHD een onderontwikkelde frontaalkwab hebben, waardoor zij relatief meer theta-activiteit hebben en minder beta-activiteit. Een onderontwikkelde frontaalkwab in kinderen met ADHD is in lijn met het idee van Tripp & Wickens (2009) waarin gesteld wordt dat er een algemene afname is van witte stof in de prefrontale cortex. Beta-oscillaties worden het vaakst gevonden op de centrale middenlijn van de schedel rond de electrode Cz, wat het midden van de schedel inhoudt (Marzbani et al., 2016). Een vermindering van beta-activiteit gaat samen met verminderde aandacht en een minder gefocuste toestand.

Alfa-oscillaties zijn kenmerkend om hun functie in ontspanning. Mensen met ADHD staan er bekend om niet snel ontspannen te zijn en deze personen hebben vaak last van afleiding. Tevens staat ADHD bekend om de mentale rusteloosheid die de stoornis met zich meebrengt (Michielsen et al., 2015). Het is interessant om te onderzoeken of deze alfa-oscillaties een relatie kunnen hebben met ADHD, voornamelijk omdat deze alfa-oscillaties gekenmerkt worden door ontspanning. In de bestaande literatuur zijn echter wat contrasterende resultaten gevonden wat betreft alfa-oscillaties in rs-EEG. In het onderzoek van Woltering et al. (2012) is een effect gevonden van verhoogde alfa-oscillaties in de *ogen gesloten* (OG) conditie ten opzichte van de *ogen open* (OO) conditie bij mensen met ADHD. Koehler et al. (2008) rapporteerden ook een significant effect van verhoogde alfa-oscillaties in de OG-conditie bij mensen met ADHD ten opzichte van neurotypische individuen, terwijl Bresnahan et al. (2006) geen effect rapporteerden van verhoogde alfa-oscillaties in individuen met ADHD.

Bestaande literatuur levert onduidelijkheid en conflicterende resultaten over de relatie tussen neurale oscillaties en ADHD op. De resultaten tussen alfa-oscillaties en ADHD in de OO- en OG-condities zijn namelijk tegenstrijdig, waardoor meer onderzoek naar deze relatie nodig is voor duidelijkheid omtrent de relatie tussen alfa-oscillaties en ADHD. Bij mensen

met ADHD is het juist interessant om te kijken of zij relatief meer ontspannen zijn in een OG-conditie ten opzichte van een neurotypische controlegroep. Deze relatie is interessant om te onderzoeken aangezien individuen met ADHD geen of weinig afleiding ervaren in een OG-conditie door het wegnemen van visuele informatie wat normaliter voor afleiding kan zorgen. De *theta/beta ratio* één van de meest solide bevindingen die gedaan is bij mensen met ADHD in vergelijking met neurotypische controlegroepen. Dit onderzoek richt zich op dezelfde vraag, namelijk of er een samenhang bestaat tussen de *theta/beta ratio* van het rs-EEG en verschillende scores op de *Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)*. Naast de relatie tussen *theta/beta ratio* in rs-EEG en ADHD symptomatologie is de eerder vermelde relatie tussen alfa-oscillaties en de OG-conditie een interessante relatie. Deze studie test de volgende hypothesen:

1. Een positief verband tussen de *theta/beta ratio* en ADHD-symptomatologie.
2. Een positief verband tussen alfa-oscillaties in de OG-conditie en ADHD-symptomatologie

Methode

Participanten

In deze studie participeerden in totaal 35 mensen ($M = 22.4$ jaar oud; $SD = 5.72$; range = 19 - 53), waarvan 9 mannen en 26 vrouwen. De participanten zijn geworven via SONA, dit is een platform waar eerstejaars Psychologiestudenten proefpersoonuren kunnen verdienen door deel te nemen aan verschillende onderzoeken. Deze studie had te maken met te weinig registraties via SONA alleen, hierdoor zijn vrienden, familieleden of kennissen, van de onderzoekers, ook gevraagd deel te nemen aan dit onderzoek. Participanten vanuit Tilburg University die deel hebben genomen via SONA hebben hiervoor twee proefpersoonuren gekregen. Voorafgaand aan het plaatsen van de EEG-elektroden hebben

alle participanten een *informed consent* formulier getekend waarbij zij toestemming gaven voor het uitvoeren van dit onderzoek. Deze bachelor thesis is ethisch goedgekeurd door de Ethische Toetsingscommissie van *Tilburg School of Social and Behavioral Sciences*. Er zijn verder geen deelnemers geëxcludeerd uit het experiment.

Beschrijving vragenlijst

Om ADHD-symptomatologie te meten is gebruik gemaakt van de *Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)*. De *ASRS* bestaat uit achttien vragen die zijn gebaseerd op de criteria voor het diagnosticeren van ADHD op basis van de DSM-5. Participanten beoordeelden vragen zoals: “*Hoe vaak hebt u moeite om afspraken of verplichtingen te onthouden?*” of “*Hoe vaak hebt u problemen om de dingen goed op een rijtje te zetten als u een complexe taak moet organiseren?*” of “*Hoe vaak voelt u zich rusteloos of kan u zich niet stil houden?*” op een vijf-punts Likert schaal (*1 = nooit tot 5 = zeer vaak*). Uit onderzoek van Adler et al. (2006) is gebleken dat deze vragenlijst gestandaardiseerde en gevalideerde instrumenten bevat voor de beoordeling van ADHD-symptomatologie (Cronbach’s $\alpha = 0.88$). Doordat de *ASRS* een compleet beeld geeft van ADHD-symptomatologie is in deze studie geen onderscheid gemaakt tussen de onoplettendheid en de hyperactiviteit/impulsiviteit die ervaren wordt bij individuen met ADHD. Aan de hand van de totale scores op de *ASRS* is dit onderzoek uitgevoerd.

Procedure

Alle participanten werden individueel getest in een geluidsarme cabine met gedimde verlichting en werden vervolgens geobserveerd via CCTV. In deze geluidsarme cabine hebben ze drie verschillende taken uitgevoerd. Tijdens het uitvoeren van de taken hadden ze de mogelijkheid het onderzoek elk moment stop te zetten. Als dit het geval was, kon dat vervolgens gecommuniceerd worden via een microfoon in de cabine.

De participanten hebben verschillende taken achtereenvolgend uitgevoerd met voorafgaand aan elke taak enkele oefentrials. Voorafgaand aan de uitvoering van de rs-EEG waren geen oefentrials nodig. De *Stroop Color and Word Test* (SCWT), de *Continuous Performance test* (CPT), de *Emotional (Affective) Pictures Task* en de rs-EEG, met open ogen en gesloten ogen, werden in deze volgorde uitgevoerd. In totaliteit duurde alle taken, inclusief oefentrials, ongeveer anderhalf uur. Dit was echter wel afhankelijk van de snelheid van de participant. In deze studie is alleen gebruik gemaakt van de rs-EEG, en hierdoor zijn de overige taken buiten beschouwing gelaten.

Voor de meting van het rs-EEG werden de participanten instructies gegeven om gedurende vijf minuten naar een monitor te kijken. In het midden van het scherm, dat een resolutie van 1920px x 1080px had, werd een wit fixatiekruis afgebeeld op een zwarte achtergrond. De monitor bevond zich op ongeveer 60cm afstand van de participant. Bij het meten van het rs-EEG met gesloten ogen werden de participanten geïnstrueerd om in een ontspannen houding te blijven zitten met gesloten ogen. Na vijf minuten werd via de microfoon gecommuniceerd dat zij de ogen mochten openen.

Na het uitvoeren van de verschillende taken hebben alle participanten acht verschillende vragenlijsten ingevuld. De vragenlijsten die zijn ingevuld meten de volgende aspecten: ADHD (ASRS-V1.1), *fatigue* (MFI-20), persoonlijkheid (BFI-2), cafeïne- en alcoholgebruik (AUDIT), autisme (AQ), empathie (EQ), *anxiety* (GAD-7) en depressie (PHQ-9).

Fysiologische metingen

De rs-EEG signalen zijn verzameld met een *sampling rate* van 512 Hz door gebruik te maken van de *BioSemi Active-Two Amplifier System* (BioSemi, Amsterdam, Nederland) met 32 actieve elektrodes die geplaatst waren op de schedel. Deze elektrodes zaten gemonteerd in

een elastische *cap* volgens het uitgebreide 10/20 systeem. Twee aanvullende elektrodes dienden als referentie-elektrode en als grondelektrode. De referentie-elektrode (*Common Mode Sense: CMS*) was tijdens de meting geplaatst tussen Cz en C3, dit diende als de online referentie. De grondelektrode was geplaatst tussen Cz en C4. Op de linker en rechter mastoïde was een elektrode geplaatst die diende als offline referentie. Horizontale en verticale oogbewegingen werden gemeten door vier EOG elektrodes; verticaal EOG werd opgenomen door twee elektrodes, waarvan één boven en één onder het oog geplaatst was. Horizontaal EOG werd opgenomen door twee elektrodes die beide op de buitenste ooghoek van beide ogen werden geplaatst. Hiernaast zijn nog twee ECG elektrodes geplaatst, waarvan één in het midden van het sternum en één op de linkerkant van de ribbenkast onder de oksel op dezelfde hoogte als de andere ECG elektrode, deze wordt ook wel aangeduid als V6. Het ECG werd echter niet geanalyseerd.

Op basis van een *overall power analyse* zijn de elektrodes met de meeste *power* in de specifieke frequentieband bijeengenomen. Deze *overall power analyse* is uitgevoerd voor de alfa-oscillaties en voor de verhoudingsmaat tussen theta- en beta-oscillaties.

Preprocessing

De rs-EEG data werd verwerkt met het softwareprogramma *Brain Vision Analyser 2.1* (Brain Products, GmbH, Duitsland). Rs-EEG werd offline gerefereerd aan het gemiddelde van de linker- en rechtermastoïden. Ook werd er een band-passfilter toegepast met een lage *cut-off* van 0.5 Hz en een hoge *cut-off* van 60 Hz, wat genoeg ruimte gaf om alfa-, beta- en theta-oscillaties te meten. De 50 Hz interferentie werd in de data verwijderd door een 50 Hz *notch-filter*. Oculaire artefacten werden geïdentificeerd en offline verwijderd volgens de methode van Gratton en Coles (1983). Voor de rs-EEG data waren aanvankelijk segmenten gemaakt van vijf minuten voor de OG-conditie en vijf minuten voor de OO-conditie. Door

een slecht *signal to noise ratio* is besloten een Welch spectrum uit te voeren, waardoor de originele segmenten opgedeeld werden in nog kleinere segmenten van een paar seconden. De omvang van de segmenten bevatte 2048 delen van 512 Hz waardoor elk Welch segment vier seconden was. Ook liepen de segmenten in elkaar over met een overlap van twee seconden. Vervolgens is een *Fast Fourier* transformatie gedaan voor elk segment door middel van het middelen van de spectra voor alle segmenten.

Voor het computeren van de *theta/beta ratio* zijn in het *Fast Fourier* transformatieproces alle segmenten genormaliseerd ten opzichte van een bepaalde frequentieband. Door deze stap werd elke *power*-waarde gedeeld door het spectrum van een bepaalde frequentieband, in dit geval de beta frequentieband die van 12.5 tot en met 30 Hz loopt. Vervolgens is de theta frequentieband, die van 3.5 tot en met 7.5 Hz loopt, geselecteerd om de *theta/beta ratio* te verkrijgen. De frequentiebanden zijn als volgt gedefinieerd: alfa-oscillaties (7.5 – 12.5 Hz), beta-oscillaties (12.5 – 30 Hz), theta-oscillaties (3.5 – 7.5 Hz).

Statistische analyse

Alle analyses zijn gedaan met SPSS versie 26.0. Pearson correlatiecoëfficiënten tussen de scores op de ASRS en de rs-EEG data zijn gecomputeerd. Pearson correlaties tussen *theta/beta ratio*, op bijeenomen elektrodes, en de totaalscores op de ASRS zijn berekend. Daarnaast is de correlatie van de *power* van alfa-oscillaties, in de OG-conditie, met de totaalscores op de ASRS berekend. Voor de samenvoeging van elektroden is een *repeated measures ANOVA* uitgevoerd, en deze analyse is gedaan voor de *theta/beta ratio* en voor de alfa-oscillaties. Tijdens het uitvoeren van de *repeated measures ANOVA* kwam naar voren dat de sfericiteitsassumptie geschonden was, wat betekent dat de power van deze analyse relatief laag zou zijn. Door de geschonden sfericiteitsassumptie is besloten een *multivariate repeated measures ANOVA* uit te voeren, wat de power van de analyse minder schaadt.

Voorafgaand aan het berekenen van de correlatie tussen de *theta/beta ratio* en de totaalscores op de *ASRS*, zijn de OG- en OO-conditie bijeengevoegd. Dit heeft als reden dat er geen steun is voor het specificeren van een conditie voor de *theta/beta ratio*, tevens gaat het om de verhoudingsmaat en ADHD-symptomatologie en niet om een specifieke conditie. Dit is echter bij de alfa-oscillaties wel gedaan. Normaliteitstesten zijn uitgevoerd voor de totaalscores van de *ASRS*, rs-EEG data, specifieke clusters van elektrodes en de plaatsing van deze elektrodes. Mochten deze normaliteitstests, de *Shapiro-Wilk test*, statistisch significant blijken, werd er een logaritmische transformatie (Log 10) op toegepast waardoor de data bij benadering normaal verdeeld werd.

Samenvoeging elektroden Alfa-oscillaties

Het samenvoegen van de verschillende elektrodes voor de alfa-oscillaties is gedaan op basis van een *overall power* analyse. Deze *overall power* analyse is uitgevoerd door middel van een drie bij drie *multivariate repeated measures ANOVA* met twee niveaus. Het eerste niveau is het hersengebied, en dit is respectievelijk gedefinieerd als: frontaal, pariëtaal en occipitaal. Naast het specificeren van de hersengebieden is ook onderscheid gemaakt tussen de specifieke plaatsing in het hersengebied, wat tevens het tweede niveau is van de *repeated measures ANOVA* en welke werd gedefinieerd als: links, centraal en rechts. Voor een verduidelijking van de variabelen en de bijbehorende elektroden is een tabel toegevoegd die te zien is in Tabel 1.

Tabel 1

Samenvoeging elektrodes per niveau in alfa-oscillaties

<i>Hersengebied en Plaatsing</i>	<i>Links</i>	<i>Centraal</i>	<i>Rechts</i>
<i>Frontaal</i>	F3	Fz	F4
<i>Pariëtaal</i>	P3	Pz	P4
<i>Occipitaal</i>	O1	Oz	O2

Voor deze verschillende niveaus zijn normaliteitstests uitgevoerd. Hierdoor werd meer informatie verkregen over de normaalverdeling van de niveaus. Uit de *Shapiro-Wilk test* werd duidelijk dat de waardes van geen enkel niveau (Hersengebied of Plaatsing) bij benadering normaal verdeeld waren, zie Tabel 2. Met deze informatie is besloten om op elk niveau een logaritmische transformatie toe te passen. Door een logaritmische transformatie toe te passen wordt de verdeling van de waardes bij benadering normaal, zie Tabel 3.

Tabel 2

Shapiro-Wilk test per niveau

<i>Normaliteitstests</i>	<i>W Statistic</i>	<i>Degrees of freedom</i>	<i>P-waarde</i>
<i>Frontaal</i>	.821	35	<.001
<i>Pariëtaal</i>	.874	35	.001
<i>Occipitaal</i>	.815	35	<.001
<i>Links</i>	.823	35	<.001
<i>Centraal</i>	.830	35	<.001
<i>Rechts</i>	.884	35	.002

Tabel 3

Shapiro-Wilk test per niveau na Log 10 transformatie

<i>Normaliteitstests</i>	<i>W Statistic</i>	<i>Degrees of freedom</i>	<i>P-waarde</i>
<i>Frontaal</i>	.988	35	.955
<i>Pariëtaal</i>	.968	35	.398
<i>Occipitaal</i>	.973	35	.527
<i>Links</i>	.976	35	.641
<i>Centraal</i>	.988	35	.966
<i>Rechts</i>	.968	35	.396

Samenvoegen elektroden *Theta/Beta ratio*

Op basis van de topografische weergaven van de *power* scores in Figuur 1a & 1b is besloten een extra level van een *within-subjects* factor mee te nemen. Het gaat hier om een extra hersengebied, centraal, dat bestaat uit de elektrodes C3, Cz & C4. Dit extra niveau is niet meegenomen in de *multivariate repeated measures ANOVA* voor de alfa-oscillaties, omdat de topografische weergave van de *power* scores duidelijk beeld gaf dat de alfa *power* het hoogst is occipitaal op de schedel, waardoor het niet nodig was dit niveau (centraal) mee te nemen in de analyse. De topografische weergave van de *power* in de *theta/beta ratio* liet zien het hoogst te zijn centraal op de schedel (zie Figuur 1a & 1b), vandaar is besloten dit extra niveau wel mee te nemen. Door dit extra niveau in een factor mee te nemen wordt de volgende tabel verkregen, zie Tabel 4.

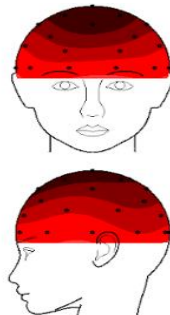
Figuur 1a

Theta/Beta ratio OO-
conditie



Figuur 1b

Theta/Beta ratio OG-
conditie



Tabel 4

Samenvoeging elektrodes per niveau Theta/Beta ratio

Hersengebied & Plaatsing	Links	Midden	Rechts
Frontaal	F3	Fz	F4
Centraal	C3	Cz	C4
Pariëtaal	P3	Pz	P4
Occipitaal	O1	Oz	O2

Ook bij de *theta/beta ratio* is gekeken of de verschillende niveaus (hersengebied & plaatsing) normaal verdeeld waren en of er eventueel *outliers* waren die verwijderd moesten worden. De teststatistieken van de *Shapiro-Wilk test* zijn te zien in Tabel 5. Na het uitvoeren van deze *Shapiro-Wilk test* is besloten om ook een logaritmische transformatie toe te passen aan de *theta/beta ratio*, waardoor deze bij benadering een normaalverdeling volgde. De waardes van de normaliteitstests, met logaritmische transformatie, zijn te zien in Tabel 6. Er zijn na de logaritmische transformatie geen *outliers* verwijderd, omdat de waardes van de meest extreme waardes niet meer dan drie standaarddeviaties verschilden met het gemiddelde. De normaliteitstest concludeert dat na de logaritmische transformatie de data van de *theta/beta ratio* voldoen aan de normaliteitsassumptie voor het uitvoeren van een *multivariate repeated measures ANOVA*.

Tabel 5

Shapiro-Wilk test per niveau Theta/Beta

Normaliteitstest	W	DF	P- waarde
Shapiro-Wilk	Statistic		
Frontaal	.854	35	<.001
Centraal	.864	35	<.001
Pariëtaal	.857	35	<.001
Occipitaal	.902	35	.004
Links	.870	35	.001
Midden	.862	35	<.001
Rechts	.869	35	.001

Tabel 6

Shapiro-Wilk test per niveau Theta/Beta na Log 10 transformatie

Normaliteitstest	W	Degrees of Freedom	P- waarde
Shapiro-Wilk	Statistic		
Frontaal	.976	35	.639
Centraal	.978	35	.688
Pariëtaal	.968	35	.403
Occipitaal	.977	35	.658
Links	.971	35	.462
Midden	.971	35	.457
Rechts	.979	35	.720

Resultaten

Voorafgaand aan het berekenen van de Pearson correlaties waren de totaalscores van de ASRS gecomputeerd. De descriptieve statistieken van de totaalscores zijn te zien in Tabel 7. Voor het checken van de normaliteitsassumptie is de *Shapiro-Wilk test* uitgevoerd, waaruit bleek dat er geen significant effect is, wat betekent dat de distributie van de totaalscores niet significant verschilde van een normale verdeling ($W(35) = .953, p = .144$). Toch was besloten een logaritmische transformatie toe te passen op de totaalscores van de ASRS. Dit is gedaan omdat de verdeling van scores, gezien de histogrammen in Figuur 2 & 3, bij benadering beter normaal verdeeld werden. Er is na de logaritmische transformatie wederom een *Shapiro-Wilk test* uitgevoerd, met als resultaat $W(35) = .964, p = .295$. Aan de histogram in Figuur 2 is te zien dat er twee extreme scores zijn in de totaalscores van de ASRS. Er is echter besloten deze niet te verwijderen, aangezien deze twee scores niet meer dan drie standaarddeviaties van het gemiddelde verschilden. In de literatuur wordt vaak drie standaarddeviaties verschil met het gemiddelde gebruikt als grens voor het identificeren van *outliers*, wat in dit geval zou betekenen dat de twee scores niet als *outliers* gelden. Tevens gaven deze scores ook een reëel beeld van de ADHD-symptomatologie van de desbetreffende participant, wat ook het doel is van een vragenlijst die ADHD meet.

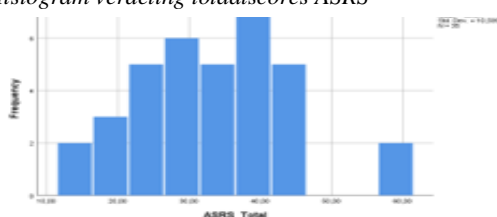
Tabel 7

Descriptieve statistieken totaalscores Adult ADHD Self-Report scale

<u>Descriptives</u>	<u>N</u>	<u>Minimum</u>	<u>Maximum</u>	<u>Mean</u>	<u>Standard</u>
<u>ASRS Totaal</u>	<u>Statistic</u>	<u>Statistic</u>	<u>Statistic</u>	<u>Statistic</u>	<u>Deviation</u>
ASRS Totaal	35	14.00	61.00	33.51	10.60

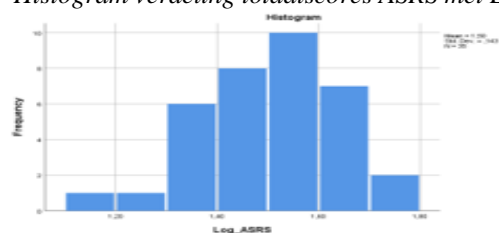
Figuur 2

Histogram verdeling totaalscores ASRS



Figuur 3

Histogram verdeling totaalscores ASRS met Log 10



De verdeling van de alfa power

Er is een *multivariate repeated measures ANOVA* uitgevoerd voor de verdeling van de alfa *power*. Door deze *repeated measures ANOVA* uit te voeren werden de elektroden verkregen die de meeste *power* hebben in de alfa frequentieband. Uiteindelijk werden Pearson correlaties berekend tussen deze elektroden, met de meeste *power*, en de totaalscores op de ASRS. De *repeated measures ANOVA* had een drie bij drie design met twee niveaus: Hersengebied (frontaal (F3, Fz & F4), pariëtaal (P3, Pz & P4) en occipitaal (O1, Oz & O2)) & Plaatsing (links (F3, P3 & O1), centraal (Fz, Pz & Oz) en rechts (F4, P4 & O2)).

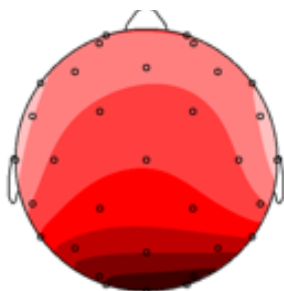
De alfa frequentieband was niet gelijk verdeeld over de schedel. Het bleek dat de variabelen Hersengebied en Plaatsing beide een significant effect hadden (Hersengebied, $F(2,33) = 27.09, p < .001$, multivariate $\eta^2_{\theta} = .831$; Plaatsing, $F(2,33) = 7.43, p = 0.009$, multivariate $\eta^2_{\theta} = .575$). Hieruit kan worden opgemaakt dat de gemiddelde alfa *power* verschillend is voor de niveaus Hersengebied (frontaal, pariëtaal en occipitaal) en voor de niveaus van Plaatsing (links, centraal en rechts). De gemiddelde alfa *power* is dus verschillend verdeeld over de schedel heen. Doordat er twee hoofdeffecten zijn gevonden is het ook interessant om een interactie-effect te onderzoeken. Naast de twee hoofdeffecten is ook het interactie-effect Hersengebied x Plaatsing significant met $F(2,33) = 20.30, p < .001$, multivariate $\eta^2_{\theta} = .552$. Aangezien het interactie-effect significant is, betekent dit dat het verschil in alfa *power* tussen de hersengebieden afhankelijk is van de plaatsing van de elektrode, dus of de elektrode links, in het midden of rechts is geplaatst. Door een *Pairwise Comparisons* analyse uit te voeren wordt informatie verkregen over welke elektrodes de meeste *power* bevatten, namelijk in welk hersengebied de meeste *power* zich bevindt (frontaal, pariëtaal of occipitaal) en op welke plek de meeste *power* zich bevindt (links, centraal of rechts).

Uit de *Pairwise Comparisons* tabel van de variabele Hersengebied blijkt dat er een significant verschil is tussen frontaal en pariëtaal ($F(2,33) = 27.09$, $Mean\ difference = -.295$, $p < .001$) en ook dat er een significant verschil is tussen frontaal en occipitaal ($F(2,33) = 27.09$, $Mean\ difference = -.390$, $p < .001$). Tevens is er ook een significant verschil tussen occipitaal en pariëtaal gevonden ($F(2,33) = 27.09$, $Mean\ difference = .096$, $p = .004$), wat doet vermoeden dat de gemiddelde alfa *power* het hoogste is occipitaal gezien op de schedel.

Uit de *Pairwise Comparisons* tabel van de variabele Plaatsing blijkt dat er een significant verschil is tussen links en centraal ($F(2,33) = 7.43$, $Mean\ difference = .049$, $p = .033$) en ook dat er een significant verschil is gevonden tussen centraal en rechts ($F(2,33) = 7.43$, $Mean\ difference = -.092$, $p < .001$). Bovendien is er geen significant verschil gevonden tussen links en rechts ($F(2,33) = 7.43$, $Mean\ difference = -.039$, $p = .202$), wat doet vermoeden dat de gemiddelde alfa *power* het hoogste is aan de buitenkant van de schedel, links en rechts. Kijkend naar deze genoemde resultaten en de topografische weergave in Figuur 4, ondersteunt dit het feit dat de alfa *power* het hoogste is in occipitale gebieden (Oz, O1 & O2) en dan voornamelijk de rechter- en linkerzijde. Voor het berekenen van de Pearson correlatiecoëfficiënt werd door dit gegeven gebruik gemaakt van de elektroden O1 en O2, welke de meeste *power* bevatten van de alfa frequentieband. Er is ook een *scalp map* gemaakt waarin de correlatie tussen van alle elektrodes en de totaalscores op de ASRS, zie Figuur 5.

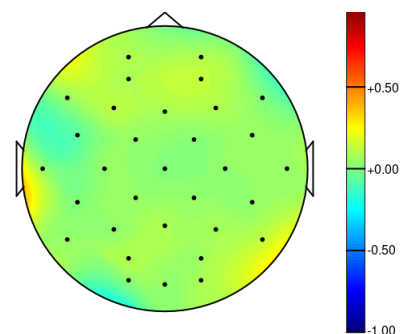
Figuur 4

Topografische weergave verdeling alfa power



Figuur 5

Correlaties elektrodes met ASRS alfa-oscillaties



Verdeling van *Theta/Beta ratio*

Voor de verdeling van de *power* in de *theta/beta ratio* is wederom een *multivariate repeated measures ANOVA* uitgevoerd. Door deze *repeated measures ANOVA* uit te voeren werden de elektroden verkregen die de meeste *power* hebben in de frequentieband *theta/beta*. Uiteindelijk worden Pearson correlaties berekend tussen deze elektroden, met de meeste *power*, en de totaalscores op de ASRS.

Voor de *theta/beta ratio* heeft de *repeated measures ANOVA* een vier bij drie design met twee niveaus: Hersengebied (frontaal (F3, Fz & F4), centraal (C3, Cz & C4), pariëtaal (P3, Pz & P4) en occipitaal (O1, Oz & O2)) & Plaatsing (links (F3, C3, P3 & O1), centraal (Fz, Cz, Pz & Oz) en rechts (F4, C4, P4 & O2)).

De resultaten suggereren dat de *theta/beta ratio* niet gelijk was verdeeld over de schedel. Het bleek dat voor de variabelen Hersengebied en Plaatsing een significant resultaat was gevonden (Hersengebied, $F(3,32) = 13.81$, $p < .001$, multivariate $\eta^2 = .564$; Plaatsing, $F(2,33) = 51.98$, $p < .001$, multivariate $\eta^2 = .759$). Hieruit kan gesteld worden dat de *power* van de *theta/beta ratio* verschilt over de schedel heen. De *power* van de *theta/beta ratio* hangt af van in welk hersengebied het is gemeten (frontaal, centraal, pariëtaal en occipitaal) en bovendien verschilt de *power* ook per plaatsing van de elektroden (links, centraal of rechts geplaatst)

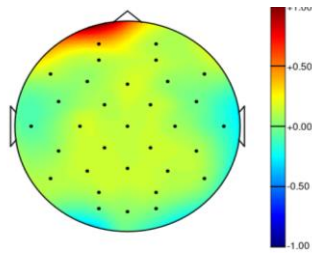
Om te onderzoeken in welke hersengebieden en aan welke kant de *theta/beta ratio* het meeste *power* heeft, is gekeken naar de *Pairwise comparisons*.. Uit de resultaten van de *Pairwise comparisons* voor de hersengebieden blijkt dat er geen significant verschil is tussen het frontale en centrale hersengebied ($F(3,32) = 13.81$, Mean difference = $-.014$, $p = .177$), wat suggereert dat er geen verschil is in *power* van de *theta/beta ratio* tussen frontale en centrale hersengebieden. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat *theta*-oscillaties vooral frontaal gemeten worden en *beta*-oscillaties vooral centraal, wat ervoor zorgt dat de

theta/beta ratio dus wordt gemiddeld. Er is wel een significant verschil gevonden tussen frontaal, pariëtaal en occipitaal, respectievelijk (Frontaal – Pariëtaal, $F(3,32) = 13.81$, *Mean difference* = .029, $p = .029$; Frontaal – Occipitaal, $F(3,32) = 13.81$, *Mean difference* = .156, $p < .001$). Deze resultaten indiceren dat de *power* van de *theta/beta ratio* het hoogst is frontaal en eventueel centraal op de schedel. In additie, zijn er ook significante verschillen gevonden tussen centraal, pariëtaal en occipitaal respectievelijk (Centraal – Pariëtaal, $F(3,32) = 13.81$, *Mean difference* = .042, $p < .001$; Centraal – Occipitaal, $F(3,32) = 13.81$, *Mean difference* = .170, $p < .001$). Deze resultaten laten zien dat de meeste *power* voor de *theta/beta ratio* frontaal en ook centraal op de schedel gevonden wordt.

Uit de resultaten van de *Pairwise comparisons* voor de plaatsing van de elektroden blijkt dat er geen significant verschil is tussen de plaatsing links en rechts van de elektroden ($F(2,33) = 51.98$, *Mean difference* = -.003, $p = .630$). Voor de *power* van de *theta/beta ratio* doet het er niet toe of de elektroden links of rechts geplaatst zijn. Er werden echter wel significante verschillen gevonden tussen de plaatsing midden en links/rechts (Midden – Links, $F(2,33) = 51.98$, *Mean difference* = .060, $p < .001$; Midden – Rechts, $F(2,33) = 51.98$, *Mean difference* = .056, $p < .001$). Hieruit kunnen we concluderen dat de elektroden gelegen op het midden van de schedel de meeste *power* hebben in de *theta/beta ratio*. Deze resultaten in combinatie met de resultaten uit de *Pairwise comparisons* van de variabele hersengebied, en de topografische weergaven in Figuur 1a & 1b (pagina 15) wijzen erop dat de elektroden Fz en Cz het meeste *power* bevatten van de *theta/beta ratio*. Dit zijn dan ook de elektroden die gebruikt worden om de Pearson correlatiecoëfficiënt tussen de *theta/beta ratio* en de totaalscores op de ASRS te berekenen. Om te kijken welke elektrodes de hoogste correlaties hadden met de ASRS zijn *scalp maps* gemaakt, die te zien zijn in Figuur 6 & 7.

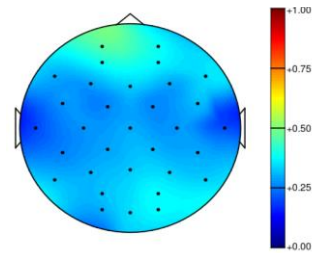
Figuur 6

Correlaties elektrodes met ASRS Theta/Beta OO



Figuur 7

Correlaties elektrodes met ASRS Theta/Beta OG



Alfa-oscillaties in ogen gesloten conditie

De hypothese voor de relatie tussen alfa-oscillaties en ADHD symptomatologie stelde dat er een positief verband verwacht werd. Dit is onderzocht met behulp van de Pearson correlatiecoëfficiënt tussen de logaritmisches getransformeerde alfa-oscillaties, in de OG-conditie, en de logaritmisches getransformeerde totaalscores op de *ASRS*. Hierbij is rekening gehouden met een eenzijdige toets, aangezien de hypothese een positief verband verwachtte. Deze hypothese is getoetst op de gemiddelde *power* van de elektroden O1 & O2, die zijn geselecteerd op basis van een *overall power* analyse door middel van een *multivariate repeated measures ANOVA*. Uit deze analyse kwam naar voren dat er geen significant resultaat is gevonden, $r(35) = .132$, $p = .225$ met een alfa niveau van .05.

Theta/Beta ratio

De hypothese voor de relatie tussen de *theta/beta ratio* en ADHD symptomatologie stelde dat er een positief verband verwacht werd. In deze hypothese is niet specifiek een rs-EEG conditie gekozen. Om deze reden zijn de OG- en OO-conditie samengevoegd voor het berekenen van de Pearson correlatiecoëfficiënt. Evenals bij de alfa-oscillaties is bij het berekenen van de Pearson correlatiecoëfficiënt gebruik gemaakt van de logaritmisches getransformeerde totaalscores op de *ASRS*, echter nu in combinatie met de logaritmisches getransformeerde *theta/beta ratio*. Deze analyse is uitgevoerd met een eenzijdige toets, omdat

de hypothese een positief verband verwachtte. Voor de *theta/beta ratio* is deze hypothese getoetst op de gemiddelde *power* van elektroden Fz & Cz, welke geselecteerd waren op basis van een *overall power* analyse door middel van een *multivariate repeated measures ANOVA*. De resultaten lieten zien dat er een significant resultaat is gevonden, $r(35) = .288, p = .047$ met een alfa niveau van .05.

Discussie

In deze studie is onderzoek gedaan naar neurale oscillaties waarbij de relatie met ADHD-symptomatologie centraal stond. De onderzoeksvraag van deze studie richtte zich op een mogelijke samenhang tussen de *theta/beta ratio* van het rs-EEG en ADHD-symptomatologie. De data bestaan uit vrijwillige deelname van studenten, familie en/of kennissen die drie taken hebben uitgevoerd waarbij daarna rs-EEG is afgenomen. De belangrijkste bevindingen onthulde dat er een significante positieve correlatie is tussen de *theta/beta ratio* en ADHD-symptomatologie. Er is echter geen significant effect gevonden tussen de alfa-oscillaties, in de OG-conditie, en ADHD-symptomatologie. De verwachtingen waren dat meer *power* in de *theta/beta ratio* samenging met hogere ADHD-symptomatologie. Deze verwachting is ook teruggevonden in de resultaten door middel van een significante positieve Pearson correlatiecoëfficiënt. Naast deze hypothese werd ook verwacht dat meer *power* in alfa-oscillaties, in de OG-conditie, gerelateerd was aan hogere ADHD-symptomatologie. Dit is echter niet teruggevonden in de resultaten. Het gevonden significante resultaat van de *theta/beta ratio* komt overeen met de verwachtingen en met resultaten uit eerdere literatuur. De *theta/beta ratio* werd namelijk al veel gebruikt bij neurofeedbackbehandelingen voor mensen met ADHD. Het is een bekende maatstaf voor het soms wel en soms niet identificeren van ADHD. Er zijn namelijk wat conflicterende

resultaten omtrent de *theta/beta ratio* door de jaren heen, waarbij recente studies geen effect vonden (Kim et al., 2015 & Buyck & Wiersema, 2014) tegenover resultaten uit oudere studies waar wel een effect werd gevonden (Monastra et al., 1999; Snyder & Hall, 2006). Een recente studie van Kiiski et al. (2020) wijst erop dat niet de *theta/beta ratio* ADHD kan classificeren, maar juist de *power* van het rs-EEG spectrum dat liep van 1 tot 45 Hz. Wel wordt gesteld door Kiiski et al. (2020) dat de *theta/beta ratio* wellicht een karakteristiek is voor ADHD in kinderen in plaats van volwassenen en adolescenten. In deze huidige studie is wel gebleken dat er een samenhang is tussen de *theta/beta ratio* en ADHD-symptomatologie. Er moet echter wel in gedachte worden gehouden dat de studie van Kiiski et al. (2020) gebruik maakte van participanten met een ADHD-diagnose, iets wat deze studie mist. In deze huidige studie werd een verhoogd *theta/beta ratio* verwacht in personen die hoger scoorden op een vragenlijst die ADHD-symptomatologie meet. Deze verwachting is gedaan op basis van eerdere literatuur en bevindingen wat betreft theta- en beta-oscillaties. Een verhoogde *power* van theta-oscillaties reflecteert een suboptimaal energetische en ongefocuste toestand (Sergeant, 2000). Daarnaast wordt verhoogde *power* in theta-oscillaties ook gelinkt met een *top-down* aandachtcontrole waarbij deze de mate van opwindings reguleert (Sergeant et al., 2003). Een verminderde *power* in beta-oscillaties wordt gelinkt met wederom een ongefocuste staat, waardoor een *theta/beta ratio* een indicatie kan geven voor ongefocuste staat, waarbij de aandacht voor specifieke objecten, personen en cognitieve taken wegvalt. Deze beperkingen komen vaak voor in mensen met ADHD, voornamelijk in een subgroep van ADHD waarin onoplettendheid de hyperactiviteit overheerst. Individuen met een ADHD-diagnose krijgen regelmatig stimulerende medicijnen voorgeschreven, waarbij de medicatie gedeeltelijk het abnormale patroon van de theta- en beta-oscillaties normaliseert (Clarke et al., 2002). Dit doet suggereren dat de voorgeschreven medicijnen ervoor zorgen dat het *power* spectrum van een individu met ADHD steeds meer op het *power* spectrum van een

neurotypisch individu gaat lijken, waarbij de focus ligt op de *theta/beta ratio*. In de studie van Lansbergen et al. (2011) wordt gesteld dat een verhoogd *theta/beta ratio* in ADHD misschien wel individuen met lage alfa-band reflecteert in plaats van een echt verhoogde theta-activiteit. Daarmee wordt gezegd dat de *theta/beta ratio* gezien kan worden als een niet-specifieke meting, omdat deze verschillende neurofysiologische subgroepen zoals frontale theta en lage alfa-band frequenties combineert. In deze huidige studie is geen gebruik gemaakt van participanten die daadwerkelijk ADHD hebben. Dat is ook niet in de onderzoeksvraag gespecificeerd, maar het is wel noemenswaardig. Het doel van de huidige studie is een beeld te geven van de onderliggende neurofysiologische kenmerken in ADHD. Hierdoor kunnen behandelingsmethoden voor ADHD nog effectiever worden en kunnen de symptomen van ADHD verminderd worden. Het is noodzakelijk om daadwerkelijk individuen met ADHD op te nemen in de steekproef, zodat duidelijk wordt welke neurofysiologische kenmerken onderliggend zijn aan de stoornis en welke niet. Wellicht kan het niet onderzoeken van klinisch gediagnosticeerde ADHD-patiënten een verklaring bieden voor het niet vinden van een significante Pearson correlatiecoëfficiënt in de alfa frequentieband.

Het niet vinden van een verband tussen alfa-oscillaties in de OG-conditie en ADHD-symptomatologie is in tegenspraak met de bevindingen uit de studie van Koehler et al. (2008). In een recente studie van Debnath et al. (2021) is de alfa frequentieband in tweeën opgesplitst, waardoor er een lage alfa frequentieband en een hoge alfa frequentieband werd verkregen. In de studie van Debnath et al. (2021) is ook geen gebruik gemaakt van klinisch gediagnosticeerde ADHD-patiënten, wat dus vergeleken kan worden met deze huidige studie. Het resulteerde er namelijk in dat individuen die hoog scoorden op ADHD-symptomatologie een significant hogere alfa power in de hoge alfa frequentieband hadden. Het tegenovergestelde werd echter gevonden voor de lage alfa frequentieband. Deze opsplitsing

van lage alfa-band en hoge alfa-band is een alternatief om neurale oscillaties te onderzoeken bij mensen met ADHD, aangezien concrete resultaten in eerder onderzoek tegenstrijdig zijn (Lazzaro et al., 1998; Poil et al., 2014). Debnath et al. (2021) stelt dan ook dat individuen met hogere ADHD- symptomatologie verschillende rs-EEG profielen hebben, zoals bijvoorbeeld het verschil tussen de lage en hoge alfa frequentieband en dat dit verschil niet opgemerkt wordt als er enkel onderzoek wordt gedaan naar de typische alfa frequentieband analyse. Met dit in gedachte is de relatie tussen sub-banden van de alfa-oscillaties wellicht een betere meting voor onderliggende ADHD-symptomen dan de gehele alfa frequentieband. Er is in deze huidige studie geen rekening gehouden met sub-banden in bepaalde frequentiebanden aangezien dit niet gespecificeerd was in de hypotheses, waardoor er geen aandacht is besteed aan deze specifieke sub-banden. In de alfa frequentieband is de aandacht uitgegaan naar de conditie die gespecificeerd was, namelijk rs-EEG in de OG-conditie. Het onderzoek van Debnath et al. (2021) biedt echter wel een verklaring voor het niet gevonden effect, en biedt ook een visie voor toekomstig onderzoek met betrekking tot alfa-oscillaties en ADHD.

In de huidige studie is de verdeling tussen man en vrouw scheef. De data bestonden uit het rs-EEG van 26 vrouwen tegen slechts 9 mannen. Om meer valide en interpreteerbare resultaten te verkrijgen is een gelijke verdeling noodzakelijk. De resultaten die in de huidige studie gevonden zijn, zijn moeilijk te generaliseren voor mannen. Daar komt bij dat de verdeling van leeftijd erg scheef is, zo ligt de gemiddelde leeftijd rond de 22 jaar oud terwijl de oudste participant 53 jaar oud is. Dit maakt het moeilijk om de bevindingen te generaliseren wanneer vrijwel elke participant van dezelfde leeftijd is. Bovendien waren de scores op de *ASRS* relatief laag. De *ASRS* bestaat uit achttien vragen waarbij een score van 72 het maximale is. Er waren twee participanten waarbij de totaalscore op de *ASRS* relatief hoog was, namelijk 61 en 60. Als deze participanten geen deel namen in het onderzoek was de maximale score op de *ASRS* 44 geweest. Deze relatief lage scores op de *ASRS* in combinatie

met het niet gebruiken van gediagnosticeerde participanten moet worden onthouden wanneer de resultaten van dit onderzoek geïnterpreteerd worden. In deze huidige studie kan geen conclusie getrokken worden op basis van causatie, aangezien alleen onderzoek is gedaan op basis van een correlatiecoëfficiënt, wat alleen een samenhang indiceert en geen causale relatie. Een causale relatie vinden tussen neurofysiologische kenmerken en de symptomatologie van een stoornis is lastig, maar er kunnen wel veranderingen optreden in de onderzoeksopzet waardoor een causale relatie met de stoornis sneller gerealiseerd kan worden.

Een idee voor toekomstig onderzoek is om over een lange periode te kijken naar individuen met ADHD en hoe de neurofysiologie van die personen eventueel verandert, zoals Kiiski et al. (2020) doet vermoeden. Longitudinale studies wat betreft ADHD bij meerdere personen zijn schaars, maar het onderzoek van Clarke et al. (2019) biedt perspectief. In deze studie is onderzoek gedaan naar EEG-veranderingen in ADHD van kind tot volwassene. De resultaten lieten zien dat theta activiteit afneemt en bovendien dat alfa en beta activiteit toenemen voor alle elektroden. Dit steunt het onderzoek van Kiiski et al. (2020) waarin gesteld wordt dat de *theta/beta ratio* meer een karakteristiek is voor kinderen in plaats van voor volwassenen en adolescenten. In de huidige studie is echter wel een samenhang gevonden tussen de *theta/beta ratio* en ADHD in een populatie van volwassenen/jongvolwassenen, wat de uitspraak van Kiiski et al. (2020) tegenspreekt. In een longitudinale onderzoeksopzet is er meer sprake van een eventuele causale relatie. Hiermee kan namelijk gekeken worden hoe de neurofysiologie verandert over tijd en wanneer deze verandert in combinatie met de veranderingen van de symptomatologie in ADHD. Vervolgens kan er gefocust worden op één specifieke frequentieband of op één sub-band, zoals laag-alfa of hoog-alfa. Een longitudinale onderzoeksopzet kan perspectieven bieden voor behandelingsmethoden vóór een bepaalde leeftijd. Ook kan meer vooruitgang worden

geboekt in neurofeedback in patiënten met ADHD, over de tijd heen, door middel van resultaten uit longitudinale studies omtrent specifieke frequentiebanden en/of sub-banden.

Conclusie

Tot slot kunnen uit deze huidige studie wat conclusies worden getrokken. Door middel van het bewerken van de rs-EEG data naar valide data kan geconcludeerd worden dat er wel degelijk een samenhang is tussen neurale oscillaties, in dit geval een verhoudingsmaat tussen theta- en beta-oscillaties, en ADHD-symptomatologie. Dit wordt geconcludeerd op basis van een significante positieve correlatiecoëfficiënt. Bovendien is goed verdeelde data nodig om concrete conclusies te trekken, en daar moet rekening mee gehouden worden in toekomstig ADHD-onderzoek. De vraag of deze neurale oscillaties ook een verklaring of oorzaak zijn voor ADHD/ADHD-symptomatologie is een vraag voor toekomstig onderzoek, waarbij gebruik gemaakt kan worden van een longitudinale onderzoeksopzet, waardoor er een beter beeld wordt verschaft van de veranderende causale neurofysiologie in ADHD.

Referentielijst

- Arnsten, A., F. (2009). The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *The Journal of pediatrics*, 154(5), I–S43. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.018>
- Banaschewski, T., Brandeis, D. (2007). Annotation: what electrical brain activity tells us about brain function that other techniques cannot tell us - A child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(5), 415–435.
- Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 114(2), 171–183. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00362-0](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00362-0)
- Bink, M., van Boxtel, G. J., Popma, A., Bongers, I. L., Denissen, A. J., & van Nieuwenhuizen, C. (2014). EEG theta and Beta Power Spectra in adolescents with ADHD versus adolescents with ASD + ADHD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(8), 873–886. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0632-x>
- Bresnahan, S. M., Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2006). Quantitative EEG analysis in Dexamphetamine-responsive adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Research*, 141(2), 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.09.002>
- Buyck, I., & Wiersema, J. R. (2014). Resting electroencephalogram in attention deficit hyperactivity disorder: Developmental course and diagnostic value. *Psychiatry Research*, 216, 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.055>

- Buzsáki György, & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Cavanagh, J. F., Cohen, M. X., & Allen, J. J. (2009). Prelude to and resolution of an error: EEG phase synchrony reveals Cognitive Control Dynamics during action monitoring. *Journal of Neuroscience*, 29(1), 98–105. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4137-08.2009>
- Cavanagh, J. F., Frank, M. J., Klein, T. J., & Allen, J. J. (2010). Frontal theta links prediction errors to behavioral adaptation in reinforcement learning. *NeuroImage*, 49(4), 3198–3209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.080>
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Bond, D., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2002). Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 164(3), 277–284. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1205-0>
- Clarke, A. R., Barry, R. J., Johnstone, S. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2019). EEG development in attention deficit hyperactivity disorder: From child to adult. *Clinical Neurophysiology*, 130(8), 1256–1262. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.001>
- Cortese, S. (2012). The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): What every clinician should know. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(5), 422–433. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.01.009>
- Debnath, R., Miller, N. V., Morales, S., Seddio, K. R., & Fox, N. A. (2021). Investigating brain electrical activity and functional connectivity in adolescents with clinically

- elevated levels of ADHD symptoms in alpha frequency band. *Brain Research*, 1750, 147142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147142>
- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2004). EEG biofeedback of low beta band components: Frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clinical Neurophysiology*, 115(1), 131–139. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00353-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00353-5)
- Gratton, G., Coles, M. G. H., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468–484. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90135-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90135-9)
- Kiiski, H., Bennett, M., Rueda-Delgado, L. M., Farina, F. R., Knight, R., Boyle, R., Roddy, D., Grogan, K., Bramham, J., Kelly, C., & Whelan, R. (2020). EEG spectral power, but not theta/beta ratio, is a neuromarker for adult ADHD. *European Journal of Neuroscience*, 51(10), 2095–2109. <https://doi.org/10.1111/ejn.14645>
- Kim, J. W., Lee, J., Kim, B.-N., Kang, T., Min, K. J., Han, D. H., & Lee, Y. S. (2015). Theta-phase gamma-amplitude coupling as a neurophysiological marker of attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuroscience Letters*, 603, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.07.006>
- Klimesch, W. (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res*, 29(2-3), 169-95. doi: 10.1016/s0165-0173(98)00056-3. PMID: 10209231.
- Koehler, S., Lauer, P., Schreppel, T., Jacob, C., Heine, M., Boreatti-Hümmer, A., Fallgatter, A. J., & Herrmann, M. J. (2008). Increased EEG power density in alpha and theta bands

- in adult ADHD patients. *Journal of Neural Transmission*, 116(1), 97–104.
<https://doi.org/10.1007/s00702-008-0157-x>
- Lansbergen, M. M., Arns, M., van Dongen-Boomsma, M., Spronk, D., & Buitelaar, J. K. (2011). The increase in theta/beta ratio on resting-state EEG in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by Slow Alpha peak frequency. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(1), 47–52.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.004>
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Plahn, M., Li, W., Clarke, S., Meares, R. (1998). Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder. *Clin. EEG Neuroscience*, 29(1), 37–42. <https://doi.org/10.1177/155005949802900111>.
- Loo, S. K., & Makeig, S. (2012). Clinical utility of EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder: A research update. *Neurotherapeutics*, 9(3), 569–587.
<https://doi.org/10.1007/s13311-012-0131-z>
- Marzbani, H., Marateb, H., & Mansourian, M. (2016). Methodological note: Neurofeedback: A comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*, 7(2).
<https://doi.org/10.15412/j.bcn.03070208>
- Michielsen, M., de Kruif, J. T., Comijs, H. C., van Mierlo, S., Semeijn, E. J., Beekman, A. T., Deeg, D. J., & Kooij, J. J. (2015). The burden of ADHD in older adults: A qualitative study. *Journal of Attention Disorders*, 22(6), 591–600.
<https://doi.org/10.1177/1087054715610001>

- Monastra, V. J., Lubar, J. F., & Linden, M. (2001). The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit–hyperactivity disorder: Reliability and validity studies. *Neuropsychology*, *15*(1), 136–144.
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.15.1.136>
- Monastra, V. J., Lubar, J. F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., Phillips, A., & Fenger, T. N. (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: An initial validation study. *Neuropsychology*, *13*, 424–433.
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.13.3.424>
- Murray, M. T., & Pizzorno, J. E. (2021). *Textbook of natural medicine*. Elsevier.
- Poil, S.S., Bollmann, S., Ghisleni, C., O’Gorman, R.L., Klaver, P., Ball, J., Michels, L. (2014). Age dependent electroencephalographic changes in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin. Neurophysiol*, *125* (8), 1626–1638.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.118>.
- Polanczyk, G.V., Salum, G.A., Sugaya, L.S., Caye, A., Rohde, L.A.(2015). Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*, *56*(3), 345-65. doi: 10.1111/jcpp.12381. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25649325.
- Sayal, K., Prasad, V., Daley, D., Ford, T., Coghill, D. (2018). ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry*, *5*(2), 175-186. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30167-0. PMID: 29033005.
- Sergeant, J. (2000). The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *24*(1):7-12. doi: 10.1016/s0149-7634(99)00060-3. PMID: 10654654.

- Sergeant, J. A., Geurts, H., Huijbregts, S., Scheres, A., & Oosterlaan, J. (2003). The top and the bottom of ADHD: A neuropsychological perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 583–592.
- Snyder, S. M., & Hall, J. R. (2006). A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(5), 441–456. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000221363.12503.78>
- Song, P., Zha, M., Yang, Q., Zhang, Y., Li, X., & Rudan, I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 11, 04009. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04009>
- Tripp, G., & Wickens, J. R. (2009). Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 579–589. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.07.026>
- Woltering, S., Jung, J., Liu, Z., & Tannock, R. (2012). Resting state EEG oscillatory power differences in ADHD college students and their peers. *Behavioral and Brain Functions*, 8(1), 60. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-60>

