

SAMENVATTING

Aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) is een neuropsychiatrische ontwikkelingsstoornis. ADHD wordt gekenmerkt door een levenslang patroon van o.a. onoplettendheid, impulsiviteit en hyperactiviteit. Volwassenen met ADHD hebben vaak comorbide psychiatrische en medische aandoeningen. Deze leiden tot een slechtere kwaliteit van leven, hoge maatschappelijke kosten en levenslange behandeling. ADHD en een aantal comorbide aandoeningen hangen samen met problemen in het biologische ritme. Ons circadiane (24-uurs) ritme zorgt ervoor dat ons gedrag, de fysiologie van bijvoorbeeld hartslag en bloeddruk, en de stofwisseling optimaal zijn afgestemd op het moment van de dag. De lichaamscellen hebben elk een circadiane klok, die worden aangestuurd door de centrale biologische klok in de hersenen. De circadiane klok volgt het ritme van dag en nacht onder invloed van de licht en donkeracyclus, maar wordt ook bepaald door een set van klokgenen die elkaar ritmisch aan- en uitschakelen, met een doorlooptijd van ongeveer 24 uur.

Het doel van dit proefschrift is meer inzicht te krijgen in de associaties tussen ADHD en het circadiane ritme, en of deze samenhangen met bepaalde gezondheidsrisico's. De focus ligt op slaapstoornissen, zoals insomnia of slapeloosheid, en circadiane ritmestoornissen, de seizoensgebonden stemmingsstoornis ('winterdepressie'), en verstoorde fysiologische processen die risicofactoren vormen voor hart- en vaatziekten, diabetes en het metabool syndroom. Wij onderzochten de samenhang tussen ADHD bij volwassenen en verschillende gezondheidsrisico's op de volgende gebieden:

1. ADHD en slapeloosheid: deze associatie werd eerst geanalyseerd door middel van een review van recente cross-sectionele en longitudinale studies. Daarnaast hebben we de associaties tussen ADHD, slapeloosheid en slaapduur onderzocht in de Nederlandse algemene bevolking.
2. ADHD en de seizoensgebonden stemmingsstoornis: we onderzochten of circadiane ritmestoornissen een mediërende rol spelen in de welbekende relatie tussen ADHD en de seizoensgebonden stemmingsstoornis.
3. De relatie tussen ADHD, maten voor overgewicht en obesitas, en metabool syndroom.

We veronderstellen dat sommige van deze gezondheidsrisico's verklaard zouden kunnen worden door ADHD te beschouwen als een stoornis van het biologische ritme.

We onderzochten ook de samenhang tussen cellulaire veroudering, insomnia, slaapduur en de circadiane ritmestoornis, met behulp van de biomarker Leukocyt Telomeer Lengte (LTL). Telomeren zijn de uiteinden van de chromosomen, die inkorten naarmate we ouder worden.

Om deze vraagstellingen te onderzoeken, is er gebruikt gemaakt van gegevens van twee verschillende Nederlandse bevolkingsstudies: de Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) en de Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2).

ADHD EN SLAPELOOSHEID

Slaapstoornissen zoals slapeloosheid, een te korte of te lange slaapduur en een verstoord circadiaan ritme kunnen ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid. **Hoofdstuk 2** gaat over slapeloosheid bij volwassenen met ADHD. We beoordeelden de Engelstalige literatuur gepubliceerd tussen januari 2012 en maart 2017. Drie cross-sectionele studies rapporteerden een prevalentie van slapeloosheid bij ADHD volwassenen, variërend van 43% tot 80%, onafhankelijk van de farmacologische behandeling van de ADHD.

De uitkomsten van de longitudinale onderzoeken waren gemengd: een grote tweelingstudie bevestigde dat het voortduren van ADHD tot op 18-jarige leeftijd sterk was geassocieerd met symptomen van slapeloosheid. Een andere studie vond geen verband tussen ADHD bij kinderen of adolescenten, en slapeloosheid op de leeftijd van 38 jaar.

Slapeloosheid is ook duidelijk geassocieerd met de behandeling van ADHD: verschillende farmacologische middelen hebben slapeloosheid als bijwerking.

Voortbouwend op het thema slaap bij ADHD, onderzochten we in **Hoofdstuk 3** binnen het NEMESIS-2 cohort (N = 4,618), de relaties tussen de ernst van de ADHD symptomen, de twee ADHD symptoom dimensies (hyperactiviteit en onoplettendheid), de zelf-gerapporteerde slaapduur en symptomen van slapeloosheid. Een korte slaapduur was gedefinieerd als ≤ 6 uur en een lange slaapduur als ≥ 10 uur.

Uit de resultaten blijkt dat hoe meer ADHD-symptomen, hoe ernstiger de symptomen van slapeloosheid zijn. Degenen met ADHD hebben een verhoogd risico op zowel een korte als een lange slaapduur. Symptomen van slapeloosheid waren ook duidelijk en consistent geassocieerd met de symptoom dimensies van zowel hyperactiviteit als onoplettendheid. Van de groep met ADHD-symptomen rapporteerde 43% een ernstige mate van slapeloosheid. Er was ook een dosis-responsrelatie tussen het aantal symptomen van slapeloosheid, de ernst van de ADHD en de ernst van de twee ADHD-symptoom dimensies. Een korte slaapduur was geassocieerd met zowel onoplettendheid als hyperactiviteit. Een lange slaapduur was alleen geassocieerd met onoplettendheid, maar niet met hyperactiviteit.

Hoofdstuk 4 is een ingezonden brief als reactie op een commentaar op onze studie over ADHD en slapeloosheid (**Hoofdstuk 3**). We zijn het met de commentatoren eens dat zowel ADHD als slaapstoornissen als de gevolgen van een pro-inflammatoire toestand beschouwd kunnen worden.

ADHD EN DE SEIZOENSGEBONDEN STEMMINGSSTOORNIS

In **Hoofdstuk 5** werd de mediërende rol van een verlaat circadiaan ritme tussen de seizoensgebonden stemmingsstoornis en ADHD bestudeerd. In de groep van 2,239 personen uit het NESDA-cohort was de prevalentie van de seizoensgebonden stemmingsstoornis driemaal verhoogd in de ADHD-groep vergeleken met de groep zonder ADHD. Er was een consistente associatie tussen ADHD-symptomen en indicatoren voor de seizoensgebonden stemmingsstoornis. De inslaapduur op nachten vóór vrije dagen, een indicator voor een verlate slaafase, was een mediator in de relatie tussen ADHD-symptomen en de seizoensgebonden stemmingsstoornis. De totale slaapduur had geen mediërende rol. Vandaar dat onze studie wijst op een verband tussen circadiane en seizoensgebonden stoornissen bij volwassenen met ADHD.

ADHD EN HET METABOOL SYNDROOM

Hoofdstuk 6 onderzocht de relatie tussen ADHD en het metabool syndroom in een groep van 2,303 volwassenen in de NESDA studie met en zonder ADHD, met verschillende stadia van depressie en angststoornissen. In tegenstelling tot onze verwachting was er geen verhoogd risico voor het metabool syndroom noch voor aan obesitas gerelateerde parameters bij volwassenen met ADHD. Een meta-analyse kort na ons onderzoek gepubliceerd, had juist aangetoond dat obesitas geassocieerd is met ADHD bij zowel kinderen als volwassenen. Ook waren de symptoom dimensies van onoplettendheid en hyperactiviteit/impulsiviteit niet geassocieerd met het metabool syndroom. Dit onderzoek kon dus onze hypothese dat metabool syndroom en obesitas gerelateerde parameters vaker voorkomen bij ADHD, niet bevestigen.

SLAAPSTOORNISSEN EN CELLULAIRE VEROUDERING

Hoofdstuk 7 laat de invloed zien van circadiane ritmestoornissen op cellulaire veroudering binnen een groep van 2,936 personen uit het NESDA-cohort. Een significant kortere LTL hing samen met diverse indicatoren voor een verlaat circadiaan ritme, waaronder een verlate slaafase, ook na correctie voor sociodemografische en leefstijlfactoren. Een korte slaapduur of slapeloosheid hadden geen invloed op de LTL. Er waren echter geen aanwijzingen voor een versnelde LTL verkorting onder invloed van enige predictor gedurende de 6 jaar van de studie.

Symptomen van een verlate slaapfase waren geassocieerd met het equivalent van een versnelde cellulaire veroudering van 6 jaar. Veranderde slaapduur over een duur van 6 jaar en symptomen van slapeloosheid hadden geen significant effect op kortere LTL.

Dit onderzoek impliceert dat een verlate slaapfase schadelijke effecten kan hebben op cellulaire veroudering, en mogelijk op de gezondheid in het algemeen.

DISCUSSIE

Klokgenen en inflammatie kunnen de verbinding vormen tussen ADHD, de seizoensgebonden stemmingsstoornis, slapeloosheid, de verlate slaapfase, en kortere LTL. Weefselbeschadiging kan leiden tot chronische ontsteking, waarbij cytokines worden afgescheiden. De centrale biologische klok in de hersenen bestuurt gedeeltelijk ook de immuunrespons. Onlangs hebben verschillende onderzoeken aangetoond dat een pro-inflammatoire toestand een rol speelt bij de seizoensgebonden depressie, obesitas, en bij een zowel lange als korte slaapduur. De melatoninesecretie vormt een mogelijke verbinding tussen de verlate slaapfase en een pro-inflammatoire toestand. Melatonine is een biomarker voor de slaap/waak cyclus, en speelt een belangrijke rol in het immuunsysteem als ontstekingsremmer.

Clinici die ADHD behandelen zouden ook moeten screenen op comorbide slaapstoornissen, een verlaafd circadiaan ritme en seizoensgebonden depressie. Slapeloosheid kan worden behandeld met psychoeducatie, slaaphygiëne-interventies en cognitieve gedragstherapie. Melatonine in de late middag of vroege avond en/of lichttherapie in de ochtend kunnen effectief zijn voor de verlate slaapfase en de seizoensgebonden depressie.