

De rol van slaap bij ADHD: mogelijkheden voor preventie van ADHD?

M. ARNS

ACHTERGROND Gepersonaliseerde behandeling heeft als doel tot de juiste behandeling, voor de juiste persoon te komen, in tegenstelling tot de huidige one-size-fits-allbenadering. Deze ontwikkeling gaat voor ADHD uit van subgroepen, geïdentificeerd op basis van biomarkers. Een belangrijke ADHD-subgroep wordt gekenmerkt door verlaagde alertheid, ofwel vigilantie, gemeten met het eeg (verhoogde frontale θ en α) en deze subgroep reageert goed op psychostimulantia en neurofeedback. Recente inzichten suggereren een relatie tussen verkorte slaapduur en ADHD-klachten bij deze subgroep. Een recent gepubliceerd model verklaart hoe chronobiologische behandelingen en neurofeedback ingrijpen op neurale netwerken en daarmee een verbetering van klachten bewerkstelligen.

DOEL Het toetsen van dit model door de relatie tussen zonne-intensiteit en ADHD-prevalentie te onderzoeken.

METHODE Literatuuronderzoek naar studies die identieke methoden hebben gebruikt om de prevalentie van ADHD in verschillende gebieden te onderzoeken en vergelijken met wereldwijde zonne-intensiteitdata.

RESULTATEN Een duidelijke relatie werd gevonden tussen de intensiteit van zonlicht en de wereldwijde prevalentie van ADHD, waarmee 34 tot 57% van de prevalentie verklaard werd. In deze studie vonden we een lagere ADHD-prevalentie in gebieden met een hoge zonne-intensiteit.

CONCLUSIE Het preventieve effect van zonlicht kan worden gerelateerd aan een normalisering van verstoringen van de circadiane klok. Deze bevindingen zijn waarschijnlijk van toepassing op een aanzienlijke subgroep van ADHD-patiënten en leiden tot nieuwe inzichten in de etiologie van ADHD en kunnen mogelijk leiden tot preventie van ADHD.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 773-782]

TREFWOORDEN ADHD, biomarker, chronobiologie, eeg, neurofeedback

Het landschap in de psychiatrie ondergaat de laatste tijd aanzienlijke veranderingen. Enkele groot-schalige onderzoeken en meta-analyses hebben laten zien dat de conventionele behandelingen bij ADHD op groepsniveau beperkingen hebben. Het gaat daarbij om beperkte langetermijneffecten van psychostimulantia, gedragstherapie en een combinatie van beide bij ADHD in een naturalistische follow-up (NIMH-MTA-onderzoek: Molina

e.a. 2009); in dit tijdschrift beschreven door Nieuweg (2010). Ook vond men geen effect van gedragstherapie op de kernsymptomen van ADHD (Sonuga-Barke e.a. 2013). Een aantal grote farmaceutische bedrijven, waaronder GlaxoSmithKline en AstraZeneca, heeft aangekondigd '(to) pull the plug on drug discovery in some areas of neuroscience,' zoals Miller (2010) het in *Science* verwoordt.

Dit is een zorgelijke ontwikkeling, aangezien er nog veel te verbeteren valt bij de behandeling van ADHD. Daarbij is het belangrijk om niet langer naar de effectiviteit van behandelingen op groepsniveau te kijken, maar te concentreren op het identificeren van de effectiefste behandeling voor een individuele patiënt (Simon & Perlis 2010) ofwel het personaliseren van behandeling. Bij een gepersonaliseerde behandeling (ook wel *personalized medicine* of *precision medicine* genoemd) is het doel om de juiste behandeling, voor de juiste persoon, op het juiste moment voor te schrijven, in tegenstelling tot de huidige *one-size-fits-all* aanpak. Daarbij laat men de aanname van homogeniteit binnen een diagnostische groep van ADHD los en kijkt men naar de heterogeniteit van onderliggende neurale substraten, in overeenstemming met de observatie dat er subgroepen zijn die wel of niet op een gegeven behandeling reageren.

Tevens is recentelijk sprake van een verschuiving in het behandel aanbod binnen de psychiatrie naar een meer ‘focale behandel aanpak’. Deze ontwikkeling wordt ook wel onder de noemer ‘neuromodulatie’ geschaard en omvat ontwikkelingen zoals de toepassing van diepe hersenstimulatie bij parkinsonisme (Zahodne e.a. 2009), herhaalde transcraniale magnetische stimulatie (rTMS) bij depressie (Arns e.a. 2012b) en neurofeedback bij ADHD (Arns e.a. 2009).

In dit artikel ga ik in op gepersonaliseerde behandeling bij ADHD en neurofeedbackbehandeling bij ADHD als voorbeeld van een neuromodulatiebehandeling. Op basis van onderzoek naar deze twee ontwikkelingen demonstreer ik ook hoe dit tot nieuwe inzichten in de etiologie van ADHD kan leiden, gerelateerd aan slaap, met nieuwe implicaties voor preventie en behandeling van ADHD.

GEPERSONALISEERDE BEHANDELING BIJ ADHD

In verreweg de meeste onderzoeken naar het personaliseren van behandeling waarbij men gekeken heeft naar ADHD-subgroepen, gebruikte

men het elektro-encefalogram (eeg). Over wat het eeg precies meet en weerspiegelt, is veel geschreven, maar over één interpretatie zijn de meeste specialisten het eens, namelijk dat het eeg een weerspiegeling geeft van het alertheids- of vigilantieniveau. Daarmee kunnen we betrouwbaar verschillende bewustzijnstoestanden zoals slapen, waken en slaperigheid onderscheiden.

Een van de meest gerapporteerde bevindingen bij ADHD is die van een ‘slaperig eeg’ tijdens de wakkere toestand (ofwel verhoogde frontale θ - en alfa-activiteit, ook wel eens θ - β ratio genoemd). Deze bevinding heeft geen diagnostische waarde bij ADHD (Arns e.a. 2012), maar wel een duidelijke prognostische waarde. Patiënten met ADHD met dit eeg-type reageren namelijk goed op psychostimulantia en neurofeedback (voor overzicht zie: Arns e.a. 2012a; Arns 2012).

Een ander eeg-subtype is dat met de trage alfapiekfrequentie, wat bij ongeveer 25-30% van de patiënten met ADHD voorkomt. Van dit subtype is bekend dat patiënten niet goed op psychostimulantia reageren, maar dat ook depressieve patiënten met dit eeg-patroon niet goed reageren op antidepressieve behandelingen (Arns 2012). Vanuit verschillende onderzoeken is goed te begrijpen dat een verlaagde alertheid of vigilantie overdag (gekenmerkt door een ‘slaperig eeg’) te maken heeft met problemen in de volgehouden aandacht (denk aan het besturen van een auto terwijl je oververmoeid bent). Ook is bekend dat een dergelijke verlaagde vigilantie overdag kan resulteren in een compensatoir gedrag om jezelf wakker te houden (denk aan het ‘hyperactieve’ gedrag van jonge kinderen als ze moe worden; of het jezelf wakker houden als je oververmoeid een auto aan het besturen bent, raampje open, muziek harder, raampje dicht, airco aan...).

Vanuit die optiek is ook goed te begrijpen dat psychostimulantia een gunstig en snel effect zullen hebben op de primaire klachten bij ADHD. Echter, nu we een duidelijk afgebakende subgroep van patiënten met ADHD geïdentificeerd hebben, is het interessant om verder op zoek te gaan naar de oorzaak van dit verlaagde-vigilantie-eeg.

In dit artikel zal ik hier verder op ingaan. Eerst ga ik in op neurofeedback als behandeling, waarbij de eerste aanwijzingen naar voren kwamen dat slaap mogelijk een belangrijke rol speelt in het ontstaan van dit patroon en ADHD-klachten. Vervolgens ga ik specifiek in op de rol van slaap en slaapproblemen bij ADHD en hun relatie tot deze labiele vigilantiereregulatie.

NEUROFEEDBACK BIJ DE BEHANDELING VAN ADHD

De afgelopen jaren is er een sterke toename van onderzoek naar de toepassing van neurofeedback. Dit is een methode gebaseerd op operante conditionering en leerprincipes (Sherlin e.a. 2011) waarbij hersenactiviteit wordt teruggekoppeld naar de patiënt. Deze teruggekoppelde hersenactiviteit is vaak het eeg, maar tegenwoordig ook steeds vaker fMRI-activiteit. Door deze terugkoppeling zullen bepaalde neurale netwerken specifiek getraind worden, waardoor de synaptische verbindingen in dit netwerk versterken, waardoor de kans dat dit netwerk in de toekomst actief wordt, zal toenemen (de zogenaamde hebbiaanse plasticiteit).

Deze twee aspecten zijn dan ook beide belangrijk bij de beoordeling van verschillende neurofeedbackonderzoeken, namelijk dat er ten eerste sprake is van een proces waarbij *leren* kan optreden en ten tweede dat het juiste netwerk getraind wordt.

Leerproces bij neurofeedback

Op dit moment worden bij de toepassing van neurofeedback bij ADHD twee goed onderzochte protocollen onderscheiden. Neurofeedback van het sensori-motore ritme (SMR, dit is een ritme van 12-15 Hz dat ook met θ - β protocolen getraind wordt). Een ander veelgebruikt protocol is dat van de *slow cortical potentials* (SCP), dat in 2004 als eerste is toegepast bij de behandeling van ADHD. Beide protocollen worden toegepast op centrale locaties, dat wil zeggen midden op het hoofd.

Er zijn meerdere gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) gepubliceerd waarin men SCP- en/of SMR-neurofeedback heeft onderzocht bij de behandeling van ADHD. Deze laten over het algemeen significante verbeteringen zien in onoplettendheid, hyperactiviteit of impulsiviteit in vergelijking met controlegroepen. Dit werd bevestigd door een meta-analyse (Arns e.a. 2009) die 15 studies bevatte (totaal $n = 1194$), waarin werd geconcludeerd dat neurofeedback resulteerde in grote en klinisch relevante effecten (effect size: ES) voor onoplettendheid en impulsiviteit en een medium ES voor hyperactiviteit.

Bovendien is de specificiteit van de neurofeedbackbehandeling bij ADHD aangetoond door normalisatie van hersenpotentialen (ERP's) die een afspiegeling vormen van verbeterde informatieverwerking (Arns e.a. 2012c; Wangler e.a. 2011). Ook werden effecten op neurale substraten van selectieve aandacht gemeten met fMRI (Lévesque e.a. 2006).

Betreffende de langetermijneffecten van neurofeedback zijn resultaten beschikbaar van enkele RCT's. Een mini-meta-analyse van deze effecten laat zien dat na 6 maanden de effecten van neurofeedback behouden blijven, en er na 2 jaar een tendens is voor een verdere verbetering van de effecten op hyperactiviteit en aandacht (Arns & Kenemans 2012). Follow-uponderzoek dient altijd met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden aangezien er altijd patiënten zijn die niet wensen mee te werken en dit een mogelijke bias kan introduceren. Echter, deze resultaten onderbouwen ten minste dat de effecten van neurofeedback behouden blijven na een termijn van 6 maanden.

In de meest adequaat opgezette RCT's die neurofeedback onderzochten bij ADHD gebruikte men semiactieve controlegroepen zoals aandachtstraining (Gevensleben e.a. 2009) of elektromyogrambiofeedback (Bakhshayesh e.a. 2011). Echter, geen van deze onderzoeken had een dubbelblinde placebogecontroleerde opzet. De huidige controverse over de effectiviteit van neurofeedback bij ADHD centreert zich dan ook op deze

vraag. Sommigen veronderstellen dat neurofeedback moet worden geëvalueerd als een psychologische behandeling op basis van de richtlijnen van de American Psychological Association (APA) (Arns e.a. 2009), terwijl anderen veronderstellen dat de effectiviteit van neurofeedback middels placebo-gecontroleerde onderzoeken dient te worden vastgesteld (Arnold e.a. 2013).

Zoals vermeld, is het cruciaal dat neurofeedback en de geplande controleconditie in overeenstemming zijn met de beginselen van de leertheorie en conditioneringsprincipes (immers, als er niets geleerd wordt, kan niet van neurofeedback gesproken worden). Een dubbelblind onderzoeksdesign vereist echter vaak een afwijking van deze leertheoretische principes. Dergelijke studies maken bijvoorbeeld gebruik van automatische drempelwaarden om dubbelblind te blijven. Met automatische drempelwaarden wordt het kind altijd beloond door de software: zowel als het kind actief leert, maar ook als het kind niets doet, of het tegenovergestelde doet. Verder zijn er nog andere methodologische problemen bij het adequaat implementeren van leertheorie bij een dubbelblind placebogecontroleerd design (zie ook Arns e.a. (ter perse) en The Collaborative Neurofeedback Group (2013).

Training van het juiste netwerk

Ook is het belangrijk, zoals aangegeven, dat het juiste netwerk getraind wordt. In vier recente studies met een placebogecontroleerd ontwerp vond men geen verschil tussen neurofeedback en placebo-neurofeedback bij ADHD (Arnold e.a. 2013; DeBeus & Kaiser 2011; Lansbergen e.a. 2011; Perreau-Linck e.a. 2010). Hierbij is het belangrijk op te merken dat alleen Perreau-Linck e.a. SMR-neurofeedback gebruikten, terwijl de andere studies onconventionele neurofeedbackprotocollen hebben gebruikt zoals 'op kwantitatieve eeg gebaseerde' protocollen met 2-kanaalstraining (Lansbergen e.a. 2011) of een training van de 'engagement index' waarbij zowel bèta en thèta als alfa getraind werden (Arnold e.a. 2013; DeBeus & Kaiser

2011). Hierbij werd dus een 'ander netwerk' getraind. Vanuit een experimenteel perspectief is dit natuurlijk interessant, maar helaas dragen deze onderzoeken dus niet bij aan de kennis van de effectiviteit van SMR- of SCP-neurofeedback.

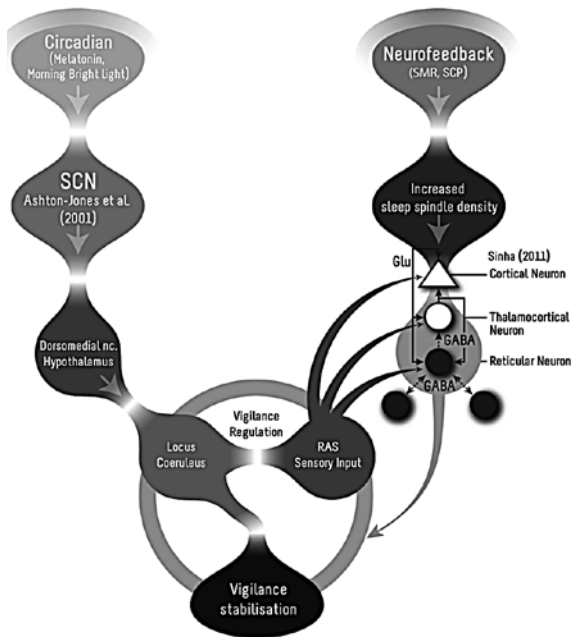
Verklarend model neurofeedback bij ADHD

Recentelijk weten we bovendien meer over het netwerk dat de effectiviteit van SMR- en SCP-neurofeedback medieert, en derhalve is te begrijpen dat sommige neurofeedbackprotocollen wel en andere geen effect zullen hebben. Arns en Kenemans (2012) hebben op basis van een uitgebreide literatuurstudie een model voorgesteld (zie figuur 1) waarin zowel SMR- als SCP-neurofeedback ingrijpt op een reticulair-thalamocorticaal-corticaal netwerk, wat ook wel het slaapspoeltjes(SS)-netwerk is. Dit netwerk wordt actief tijdens slaap en genereert de zogenaamde SS die de transitie naar slaap markeren. Interessant is dat deze SS dezelfde frequentie en topografie als SMR hebben. Ook is aangetoond dat SMR-neurofeedback tijdens de wakkere toestand resulteert in een toename van deze SS tijdens slaap (Hoedlmoser e.a. 2008; Sterman e.a. 1970) en dat deze toename van SS tot ten minste 1 maand na neurofeedback nog steeds aanwezig is (Sterman e.a. 1970). Verschillende goed gecontroleerde onderzoeken hebben bovendien laten zien dat dit resulteert in het sneller in slaap vallen, een langere slaapduur en hogere slaapefficiëntie (Cortoos e.a. 2010; Hoedlmoser e.a. 2008; Sterman e.a. 1970). Kort samengevat: zou het kunnen dat SMR- en SCP-neurofeedback met name ingrijpen op slaap en zou dit de effectiviteit van deze behandeling bij ADHD kunnen verklaren?

SLAAP EN AANDACHT

De vaak gerapporteerde verminderde alertheid of vigilantie bij de ADHD-subgroep (zoals beschreven in het gedeelte over gepersonaliseerde behandeling) kan worden veroorzaakt door slaapprobleem of -problemen. In de volgende paragraaf

FIGUUR 1 Samenvatting van model van Arns en Kenemans (2012) voor de effectiviteit van verschillende behandelingen bij de ADHD-subgroep met vigilantieregulatieproblemen: links chronobiologische behandelingen en rechts neurofeedback. Voor verdere uitleg zie ook Arns en Kenemans (2012)



zullen we daarom verder ingaan op de relatie tussen slaap, aandacht en slaapproblemen bij ADHD.

Recentelijk hebben Astill e.a. (2012) in een omvangrijke meta-analyse bij 35.936 kinderen zonder gezondheidsproblemen een positief verband gerapporteerd tussen slaapduur en het functioneren op school, alsmede de executieve functies. Verder vonden zij een negatief verband tussen slaapduur en in- en externaliserend gedrag. Het is reeds bekend dat slaapdeprivatie (het overslaan van een nacht slaap) duidelijke effecten heeft op het cognitief functioneren overdag.

Minder bekend daarentegen zijn de grote gevolgen die chronische slaaprestrictie (het voor langere tijd 1-2 uur minder slapen) kan hebben. In een onderzoek van Van Dongen e.a. (2003) bij vrijwilligers zonder gezondheidsproblemen werd een graduele verslechtering gevonden op aandacht na blootstelling aan een restrictieregime met 6 uur slaap (in plaats van 8 uur) voor 14 dagen. Het effect

op aandacht na 14 dagen was gelijk aan het effect van 2 nachten volledige slaapdeprivatie. Indien de vrijwilligers gevraagd werd naar hun functioneren, waren zij zich niet bewust van deze verslechtering.

Verder is bekend dat voor deze effecten van slaaprestrictie vaak minimaal eenzelfde aantal nachten 'normale slaap' vereist is voordat het functioneren van met name aandacht weer op het niveau is van voor de slaaprestrictie (Belenky e.a. 2003; Fallone e.a. 2005). Kortom, bijslapen in het weekend is niet voldoende om de effecten van 5 dagen slaaprestrictie ongedaan te maken.

Onderzoek met slaaprestrictie bij kinderen laat zien dat deze ook tot een verslechtering van de aandacht bij kinderen leidt (Beebe e.a. 2008; Fallone e.a. 2005) en toont een trend voor een toename van de trage eeg-activiteit ('slaperig' eeg). Echter, slaaprestrictiestudies bij kinderen zijn vaak van beperktere duur, waardoor deze effecten waarschijnlijk duidelijker zullen worden bij een langere slaaprestrictie.

In een recente meta-analyse naar de thèta- β -eeg-ratio (een maat voor alertheid of vigilantie) bij kinderen met ADHD en bij kinderen zonder gezondheidsproblemen vonden we over de laatste 10 jaar een gradueel verhoogde thèta- β -ratio bij de kinderen zonder gezondheidsproblemen (Arns e.a. 2012). Dit wijst er dus op dat gezonde kinderen over de laatste 10 jaar steeds meer 'slaperige' hersenactiviteit laten zien. In het verlengde hiervan heeft een omvangrijke meta-analyse bij 690.747 kinderen laten zien dat kinderen uit de algemene bevolking over de laatste 100 jaar inderdaad steeds minder slapen, een verschil van meer dan een uur (Matricciani e.a. 2012). Het lijkt er dus op dat kinderen tegenwoordig aan chronische slaaprestrictie staan blootgesteld. Zou dit een factor kunnen zijn in de etiologie van ADHD, en daarmee de toename van 'ADHD-achtig gedrag' kunnen verklaren?

SLAAP, SLAAPPROBLEMEN EN ADHD

Verschillende slaapproblemen komen vaker voor bij ADHD, zoals slaap-ademhalingsproblemen en apneu bij 20% en *restless-legs*syndroom (RLS) bij 26% (Silvestri e.a. 2009). Interessant hierbij is dat verschillende onderzoeken hebben laten zien dat behandeling van deze slaapproblemen tot substantiële verbeteringen van ADHD-gedrag leiden, zoals het knippen van de amandelen bij ademhalingsproblemen tijdens de slaap (Huang e.a. 2007) en behandeling van RLS met ijzersuppletie (Cortese e.a. 2008) of levodopa (Walters e.a. 2000).

Recentelijk hebben verschillende onderzoeken bij zowel kinderen als volwassenen met ADHD laten zien dat 73-78% last heeft van inslaapproblemen, bevestigd middels actigrafie en een verlate melatonineafgifte in de avond (Van der Heijden e.a. 2005; Van Veen e.a. 2010). Dit suggereert dat in ieder geval een substantiële subgroep van patiënten met ADHD wordt gekenmerkt door een vertraagde endogene circadiane fase in samenhang met inslaapproblemen (Van Veen e.a. 2010).

Verschillende onderzoeken hebben ook laten zien dat chronobiologische behandelingen bij deze patiënten resulteerden in een vervroegde slaapfase en verbeteringen in ADHD-gedrag. Het ging daarbij om langdurig gebruik van melatonine (Hoebert e.a. 2009), mits voorgeschreven tij-

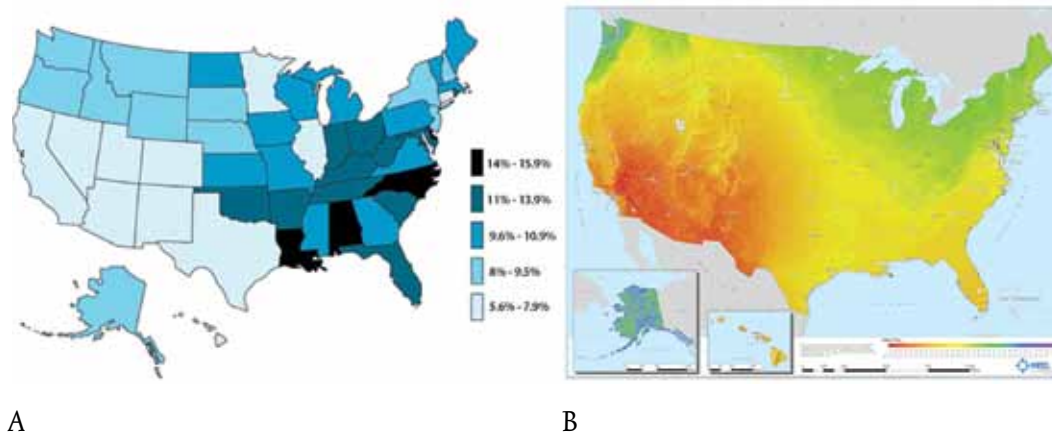
dens de juiste circadiane fase, vaak 2-6 uur voor de gewenste bedtijd (voor een overzicht zie: Van der Heijden e.a. 2005) en lichttherapie in de ochtend (Rybak e.a. 2006). In figuur 1 is dit effect van chronobiologische behandelingen verder terug te zien (links) en is te zien hoe dit uiteindelijk zijn effect heeft op het vigilantienetwerk.

Het is dus goed voor te stellen dat verschillende slaapproblemen resulteren in een kortere slaapduur en dus tot chronische slaaprestrictie. Op basis van het voorgaande is dan te begrijpen dat dit resulteert in een verlaagde vigilantie overdag (zoals een verhoogde frontale θ), en de klachten bij ADHD kan verklaren. Dit zal niet de verklaring van de klachten bij alle patiënten met ADHD zijn, maar wel bij een substantiële subgroep. Het beter in kaart brengen en behandelen van slaapproblemen bij ADHD is dus aan te bevelen.

Invloed van zonlicht

Op basis van het model gepresenteerd in figuur 1 kunnen ook voorspellingen worden gegenereerd. Zo weten we dat lichttherapie effect kan hebben bij de behandeling van ADHD (Rybak e.a. 2006). Zou zonlicht dan ook een invloed hebben op de prevalentie van ADHD? Om deze vraag te beantwoorden hebben we recentelijk de prevalen-

FIGUUR 2 Prevalentie van ADHD per Amerikaanse staat (CDC-gegevens, A); zonne-intensiteitkaarten van de VS (NREL-gegevens, B). Merk de opvallende overeenkomst op tussen een lage ADHD-prevalentie en een hoge intensiteit van zonlicht (rode en gele gebieden)



tie in alle staten van de VS bekeken (figuur 2a) en ook gekeken naar de sterkte van de zon in alle staten van de VS (figuur 2b). Zoals te zien in figuur 2 is er een opvallend duidelijke samenhang tussen de prevalentiecijfers van ADHD en de intensiteit van de zon, waarbij een hoge zonne-intensiteit een beschermende factor lijkt voor ADHD.

In een recent onderzoek (Arns e.a. 2013) hebben we dit verder statistisch onderzocht op basis van de ADHD-prevalentiecijfers in de VS van 2003 en 2007, alsmede op basis van prevalentiecijfers in een internationale studie bij volwassenen met ADHD (met o.a. Nederland, Duitsland, België, Spanje, Frankrijk). De resultaten lieten zien dat, na correctie voor tal van mogelijk versturende factoren, tussen de 34-57% van de ADHD-prevalentie verklaard kon worden uit de intensiteit van zonlicht.

Op basis van voorgaande wordt duidelijk dat een substantiële subgroep van patiënten met ADHD last heeft van een verlate slaapfase, in samenhang met een verlate melatonineafgifte. Op basis van bovengenoemde resultaten ligt dit percentage tussen de 34-57%, wat redelijk in overeenstemming is met de eerder genoemde percentages van 73-78% (Van der Heijden e.a. 2005; Van Veen e.a. 2010). Wat is nu de oorzaak van deze verlate slaapfase?

ORZAAK VERLATE SLAAPFASE EN PREVENTIE VAN ADHD?

Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat avondgebruik van moderne media (tablets, computers en smartphones) kan leiden tot een verlate bedtijd, verkorte slaapduur en onderdrukking van melatonine (zie: Arns e.a. (2013) voor overzicht). Het is sinds enige tijd bekend dat er zich in het oog, naast kegeltjes en staafjes, ook een derde lichtgevoelige receptor bevindt, namelijk de melanopsinereceptor (Reppert & Weaver 2002). Deze receptor is met name betrokken bij niet-visuele lichtperceptie en projecteert direct naar de nucleus suprachiasmaticus (SCN: zie ook figuur 1) en is daarmee verantwoor-

delijk voor het resetten van onze biologische klok. Deze receptor is alleen gevoelig voor 464-484 nm blauw licht. Daarmee wordt duidelijk dat blootstelling aan blauw licht in de avond kan leiden tot een onderdrukking van melatonine en daarmee resulteert in een verlate bedtijd en een verkorte slaapduur. Ook is het interessant in dit verband op te merken dat ouderwetse gloeilampen slechts een beperkte affiniteit in het blauwe spectrum hebben, maar dat sommige moderne led- en spaarlampen juist meer affiniteit in dit blauwe spectrum hebben. Ook versterken sociale media dit effect verder, doordat moderne media juist steeds later op de avond gebruikt worden.

Het beschermende effect van zonlicht wordt dan ook verklaard doordat sterk zonlicht overdag in staat is de biologische klok afdoende te synchroniseren, waardoor de versturende effecten van de avondblootstelling ongedaan worden gemaakt, en derhalve inslaapproblemen voorkomen worden.

De lage ADHD-prevalentiecijfers in Amerikaanse staten zoals Californië en Arizona en in landen zoals Spanje en Mexico doen de vraag rijzen: is preventie van ADHD in Nederland misschien mogelijk? Enerzijds zou gedacht kunnen worden aan tijdgemoduleerde kleuraanpassing van schermen van tablets en telefoons, zoals de gratis software f.lux al doet, teneinde ongewenste blootstelling aan blauw licht in de avond te voorkomen. Anderzijds kan gedacht worden aan het verhogen van de blootstelling aan zonlicht overdag door bijvoorbeeld in scholen daglichtsystemen te gebruiken om daarmee verlichting door natuurlijk licht, dus blauwrijk licht, op het juiste moment van de dag te vergroten. Ook kunnen verschillende eenvoudige gedragsinterventies overwogen worden bij kinderen met beginnende concentratieproblemen, zoals 's ochtends de hond uitlaten, op de fiets naar school gaan in plaats van met de auto of geven van een plek in de klas dichterbij het raam. Voor volwassenen kan men eraan denken geen zonnebril meer te gebruiken.

Vervolgonderzoek zou zich specifiek kunnen richten op het installeren van daglichtsystemen op scholen, om daarmee de blootstelling aan

natuurlijk licht in plaats van kunstmatig licht in scholen te verhogen. In zo'n onderzoek zou dan specifiek gekeken kunnen worden naar middels actigrafie gemeten slaap, melatoninemetingen, gedrag e.d. Zo'n onderzoeksvoorstel heeft als belangrijke 'bijwerking' een besparing op de energielasten van scholen, en is daarmee ook een ecologisch verantwoorde investering die zichzelf terugverdient.

 Irene Giesbers, Vera Kruiver en Nicole van Merode gaven feedback op het manuscript van dit artikel.

LITERATUUR

- Arnold LE, Lofthouse N, Hersch S, Pan X, Hurr E, Bates B, e.a. EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial. *J Atten Disord* 2013; 17: 410-9.
- Arns M. EEG-based personalized medicine in ADHD: Individual alpha peak frequency as an endophenotype associated with non-response. *J Neurother.* 2012; 16: 123-41.
- Arns M, Conners CK, Kraemer HC. A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2012a; DOI: 10.1177/1087054712460087.
- Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40: 180-9.
- Arns M, Drinkenburg W, Leon Kenemans J. The effects of QEEG-informed neurofeedback in ADHD: an open-label pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2012b; 37: 171-80.
- Arns M, Drinkenburg WHIM, Fitzgerald PB, Kenemans JL. Neurophysiological predictors of non-response to rTMS in Depression. *Brain Stimul* 2012c; DOI: 10.1016/j.brs.2011.12.003.
- Arns M, Heinrich H, Strehl U. Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road. *Biol Psychol* (ter perse).
- Arns M, Kenemans JL. Neurofeedback in ADHD and insomnia: Vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.006.
- Arns M, van der Heijden KB, Arnold LE, Kenemans JL. Geographic Variation in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Sunny Perspective. *Biol Psychiatry* 2013; DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.02.010.
- Astill RG, Van der Heijden KB, Van IJzendoorn MH, Van Someren EJ. Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull.* 2012; 10.1037/a0028204.
- Bakhshayesh AR, Hänsch S, Wyschkon A, Rezai MJ, Esser G. Neurofeedback in ADHD: a single-blind randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20: 481-91.
- Beebe DW, Fallone G, Godiwala N, Flanigan M, Martin D, Schaffner L, e.a. Feasibility and behavioral effects of an at-home multi-night sleep restriction protocol for adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 915-23.
- Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, e.a. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res* 2003; 12: 1-12.
- Cortese S, Lecendreux M, Bernardina BD, Mouren MC, Sbarbati A, Konofal E. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: the iron hypothesis. *Med Hypotheses* 2008; 70: 1128-32.
- Cortoos A, De Valck E, Arns M, Breteler MH, Cluydts R. An exploratory study on the effects of tele-neurofeedback and tele-biofeedback on objective and subjective sleep in patients with primary insomnia. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010; 35: 125-34.
- DeBeus RJ, Kaiser DA. Neurofeedback with children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled study. In: Coben R, Evans JR, red. *Neurofeedback and neuromodulation: techniques and applications*. San Diego: Elsevier; 2011. pp. 127-52.
- Dongen HP van, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003; 26: 117-26.
- Fallone G, Acebo C, Seifer R, Carskadon MA. Experimental restriction of sleep opportunity in children: effects on teacher ratings. *Sleep* 2005; 28: 1561-7.
- Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, Vogel C, Schlamp D, Kratz O, e.a. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50: 780-9.
- Heijden KB van der, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W. Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia. *J Sleep Res* 2005; 14: 187-94.

- Heijden KB van der, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int* 2005; 22: 559-70.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009; 47: 1-7.
- Hoedlmoser K, Pecherstorfer T, Gruber G, Anderer P, Doppelmayr M, Klimesch W e.a. Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12-15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep* 2008; 31: 1401-8.
- Huang YS, Guilleminault C, Li HY, Yang CM, Wu YY, Chen NH. Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. *Sleep Med* 2007; 8: 18-30.
- Lansbergen MM, van Dongen-Boomsma M, Buitelaar JK, Slaats-Willemse D. ADHD and EEG-neurofeedback: a double-blind randomized placebo-controlled feasibility study. *J Neural Transm* 2011; 118: 275-84.
- Lévesque J, Beauregard M, Mensour B. Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2006; 394: 216-21.
- Matricciani L, Olds T, Petkov J. In search of lost sleep: secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 203-11.
- Miller G. Is pharma running out of brainy ideas? *Science* 2010; 329: 502.
- Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Jensen PS, e.a. The MTA at 8 years: prospective follow-up of children treated for combined-type ADHD in a multisite study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 484-500.
- Nieweg EH. Is ADHD-medicatie na 2-3 jaar uitgewerkt? Over de verrassende, maar weinig bekende follow-up van het MTA-onderzoek. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 245-54.
- Perreau-Linck E, Lessard N, Levesque J, Beauregard M. Effects of neurofeedback training on inhibitory capacities in ADHD children: a single-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Neurother* 2010; 14: 229-42.
- Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-41. doi:10.1038/nature00965.
- Rybak YE, McNeely HE, Mackenzie BE, Jain UR, Levitan RD. An open trial of light therapy in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1527-35.
- Sherlin L, Arns M, Lubar J, Heinrich H, Kerson C, Strehl U, e.a. Neurofeedback and basic learning theory: Implications for research and practice. *J Neurother* 2011; 15: 292-304.
- Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, e.a. Sleep disorders in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med* 2009; 10: 1132-8.
- Simon GE, Perlis RH. Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments? *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1445-55.
- Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, e.a. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12070991.
- Sterman MB, Howe RC, Macdonald LR. Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science* 1970; 167: 1146-8.
- The Collaborative Neurofeedback Group, Arnold LE, Arns M, Connors K, DeBeus R, Hirshberg L. e.a. proposed multi-site double-blind randomized clinical trial of neurofeedback for ADHD: Need, rationale and strategy. *J Atten Disord* (ter perse).
- Veen MM van, Kooij JJ, Boonstra AM, Gordijn MC, Van Someren EJ. Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 1091-6.
- Visser SN, Bitsko RH, Danielson ML, Perou R. Increasing prevalence of parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder among children - United States, 2003 and 2007. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2010.
- Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M. Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol*. 2000; 22: 182-6.
- Wangler S, Gevensleben H, Albrecht B, Studer P, Rothenberger A, Moll GH, e.a. Neurofeedback in children with ADHD: specific event-related potential findings of a randomized controlled trial. *Clin Neurophysiology* 2011; 122: 942-50.
- Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, e.a. Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2009; 256: 1321-9.

AUTEUR

MARTIJN ARNS, biologisch psycholoog, Vakgroep Experimentele Psychologie, Universiteit Utrecht, Utrecht; tevens: Onderzoeksinstituut Brainclinics, Nijmegen.

Correspondentieadres: dr. Martijn Arns, Bijleveldsingel 34, 6524 AD, Nijmegen.

E-mail: martijn@brainclinics.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-5-2013.

SUMMARY

The role of sleep in ADHD: Possibilities for prevention of ADHD? – M. Arns –

BACKGROUND Personalized medicine aims to provide the right treatment for the right person at the right time, as opposed to the currently employed ‘one-size-fits-all’ approach. This development relies on identification of ADHD subgroups using biomarkers. One important ADHD subgroup is characterised by impaired vigilance regulation, as quantified by the EEG and this subgroup responds well to stimulant medication and neurofeedback. Recent insights suggest a clear association between reduced sleep duration and ADHD complaints in this sub-group of ADHD patients. A recently published model explains how different treatments e.g. chronobiological treatments and neurofeedback impact on this neural circuitry and mediate ADHD symptom improvement.

AIM To test this recently published model predicting a relationship between solar intensity and ADHD prevalence.

METHOD A literature survey on studies using identical methods to estimate the prevalence of ADHD in different geographical areas and compare those to worldwide solar intensity data.

RESULTS A clear relationship between solar intensity and the worldwide prevalence of ADHD was found, explaining 34-57% of the variance in ADHD prevalence, where a lower prevalence of ADHD was found in areas with high solar-intensity.

CONCLUSION The preventative effect of high solar intensity may be related to improvement of circadian clock disturbances. These findings likely apply to a substantial sub-group of ADHD patients and have major implications for our understanding of the etiology and possibly prevention of ADHD.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 773-782]

KEY WORDS ADHD, biomarker, chronobiology, EEG, neurofeedback