

In het oog van ADHD. Onderzoek naar de relatie tussen ADHD, het verlate slaapfase syndroom en het functioneren van het oog.

Gepubliceerd: 25-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de relatie tussen afwijkingen in het visuele systeem, ADHD en het circadiane ritme in kaart te brengen. We zullen daarnaast effect evalueren van een eenmalige dosis en van een 3 weken durende behandeling van de meest...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Visusstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55884

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

In het oog van ADHD.

Aandoening

- Visusstoornissen
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Aandachtstekort/hyperactiviteit stoornis (ADHD); functioneren van het oog

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Parnassia Bavo Groep (Den Haag)

Overige ondersteuning: Uit ASPASIA gelden van dr. Sandra Kooij aan VUmc,PsyQ Kenniscentrum ADHD bij volwassenen; ADHDFund

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADHD bij volwassenen, Circadiaan ritme, Diagnostische test voor ADHD, Functioneren van het oog

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1: Verschil in prevalentie van de oogafwijkingen tussen de ADHD groep en de reeds bekende cijfers uit de algemene populatie; verschil in ernst van de oogafwijkingen tussen de ADHD groep en de gezonde controles.

Fase 2: De Post-Illumination Pupil Response (PIPR) is de primaire uitkomstmaat.

Om te evalueren of het functioneren van de ipRGCs betrokken zijn bij ADHD en de zelf-gerapporteerde overgevoeligheid voor licht wordt de pupilreflex gebruikt.

Tijdens de pupireflex wordt de pupildiameter aangepast aan de licht intensiteit om de retina te beschermen en visie te optimaliseren. De PIPR na rood en blauw licht is een meetbare parameter voor het functioneren van het ipRGC systeem. De PIPR van elke deelnemer is uniek met zeer hoge intra-individuele test-hertest consistentie (effect size 0.90-0.95; Van der Meijden et al., submitted). Een verandering in de PIPR kan dus worden toegeschreven aan de interventie met hoge waarschijnlijkheid.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 2:

- Een verandering in de uitkomsten op de refractieve error test voor bijziendheid, verziendheid, astigmatisme (cilinder), focus moeilijkheden en

strabismus (scheelziendheid);

- Een verandering in kleuronderscheidingsvermogen;
- Een verandering in het kleuren-waarnemingsvermogen
- Een verandering in perimetrie score (visueel veld);
- Een verandering in de score op de QbTest, welke de ADHD symptomen objectieveert;
- Een verandering in zelfgerapporteerde overgevoeligheid voor licht;
- Een verandering in zelfgerapporteerde ADHD symptomen op de ADHD Rating Scale (ADHD-RS);
- Een verandering in slaap/waakritme zoals gemeten m.b.v. actigrafie;
- Een verandering in chronotype zoals gemeten met de Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) en de Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ);
- Een verandering in vermoeidheid zoals gemeten met de Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF);
- Een verandering in seizoensgebonden klachten zoals gemeten met de Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ).
- Een verandering in depressieve symptomen zoals gemeten met de Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn aanwijzingen dat het visuele systeem is aangedaan bij Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Zo'n 70-80% van de kinderen met ADHD hebben ophthalmologische afwijkingen zoals ver- of bijziendheid, cilindrische afwijkingen, scheel zien, problemen met dieptewaarneming,

convergentie insufficiëntie en afwijkende optische schijf grootte [1, 2]. Volwassenen met ADHD hebben vaker problemen met het waarnemen van diepte en blauw-spectrum licht, meer problemen bij visuele zoek taken en met perifere visie [3]. Daarnaast kunnen visuele problemen bij ADHD verminderen bij gebruik van ADHD medicatie [4]. De problemen in het visuele systeem bij ADHD zouden gerelateerd kunnen zijn aan een verlaet circadiaan ritme, wat al in de kindertijd zeer prevalent is bij ADHD [5], en bij 78% van de volwassenen met ADHD voorkomt [6].

Het circadiane ritme wordt aangestuurd door de suprachiasmatic nuclei (SCN) in het brein, welke hun input ontvangen van o.a. de intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) in de retina. Het ipRGC systeem reageert op licht intensiteit, vooral blauw-spectrum golflengtes, en moduleert o.a. de pupilreflex en de melatonine (*slaap hormoon*) afgifte [7]. We hebben een verhoogde prevalentie gevonden voor overgevoeligheid voor licht bij volwassenen met ADHD bij vergelijking met controles [8]. Dit is een indicatie dat er een afwijking is in het ipRGC systeem bij ADHD. Om de rol van de ipRGCs en het visuele systeem te onderzoeken bij ADHD en gezonde controles, zullen we de pupilreflex meten, standaard ophthalmologische tests doen, en objectieve oog functie tests uitvoeren. We zullen nagaan wat de prevalentie is van de verschillende typen visuele systeem afwijkingen en hun relatie tot het circadiane ritme, ADHD symptomen en comorbide psychiatrische stoornissen. We zullen effect evalueren van een eenmalige dosis en van een 3 weken durende behandeling van de meest gebruikte interventies bij volwassenen met ADHD en een verlate slaapfase op het functioneren van het visuele systeem. Resultaten zullen inzicht geven in de relatie tussen ADHD, functioneren van het visuele systeem en het circadiane ritme. Mogelijk dat dit onderzoek zal leiden tot de ontwikkeling van een nieuwe objectieve test voor ADHD bij volwassenen.

REFERENTIES

1. Mezer E, Wygnanski-Jaffe T. Do children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder have ocular abnormalities? *European journal of ophthalmology* 2012;0.
2. Gronlund MA, Aring E, Landgren M, Hellstrom A. Visual function and ocular features in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, with and without treatment with stimulants. *Eye* 2007;21:494-502.
3. Kim S, Chen S, Tannock R. Visual function and color vision in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Optometry* 2013.
4. Martin L, Aring E, Landgren M, Hellstrom A, Andersson Gronlund M. Visual fields in children with attention-deficit / hyperactivity disorder before and after treatment with stimulants. *Acta Ophthalmol (Oxf)* 2008;86:259-64.
5. Van der Heijden KB, 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.
6. Van Veen MM, 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.

7. Schmidt TM, Kofuji P. Functional and morphological differences among intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2009;29:476-82.
8. Kooij JJ, Bijlenga D. High prevalence of photophobia in ADHD. Submitted.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de relatie tussen afwijkingen in het visuele systeem, ADHD en het circadiane ritme in kaart te brengen. We zullen daarnaast effect evalueren van een eenmalige dosis en van een 3 weken durende behandeling van de meest gebruikte interventies bij volwassenen met ADHD en een verlate slaapfase op het functioneren van het visuele systeem. Deze interventies zijn methylfenidaat en licht therapie. Indien we afwijkingen vinden van het visuele systeem die specifiek zijn voor ADHD, zal dit mogelijk leiden tot de ontwikkeling van een nieuwe objectieve test voor ADHD bij volwassenen.

De volgende doelstellingen en hypothesen zijn geformuleerd:

Doelstelling 1: Het vaststellen van de prevalentie en type afwijkingen in het visuele systeem bij volwassenen met ADHD en gezonde controles.

Hypothese 1: Volwassenen met ADHD zullen een hogere prevalentie afwijkingen in het visuele systeem hebben.

Doelstelling 2: Nagaan wat de relatie is tussen afwijkingen in het visuele systeem, ADHD symptomen, executief functioneren, circadiane ritme, en comorbide psychiatrische stoornissen.

Hypothese 2: De relaties tussen afwijkingen in het visuele systeem en ADHD zijn gemedieerd door een verstoring in het circadiane ritme.

Doelstelling 3: Het evalueren van het effect van een eenmalige dosis methylfenidaat en fel licht op het functioneren van het visuele systeem bij volwassenen met ADHD.

Hypothese 3: Deze eenmalige doses zullen leiden tot een verandering in het functioneren van het visuele systeem.

Doelstelling 4: Het evalueren van het effect 3 weken behandeling met methylfenidaat en licht therapie op het functioneren van het visuele systeem bij volwassenen met ADHD.

Hypothese 4: Een langere interventie periode zal resulteren in een groter effect op het functioneren van het visuele systeem bij volwassenen met ADHD.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit 2 fasen: (1) het onderzoeken van het functioneren van het oog bij ADHD en bij gematchte gezonde controles in een observationeel case-control design, en (2) een experimenteel gerandomiseerd gecontroleerde

trial naar het effect van een eenmalige dosis en een 3 weken durende behandeling van de meest gebruikte interventies bij volwassenen met ADHD op het functioneren van het oog.

Fase 1: Onderzoeken van het functioneren van het oog bij ADHD en bij gezonde controles in een observationeel case-control design

- Voldoen aan doelstelling 1: Het vaststellen van de prevalentie en type afwijkingen in het visuele systeem bij volwassenen met ADHD en gezonde controles.
- Voldoen aan doelstelling 2: Nagaan wat de relatie is tussen afwijkingen in het visuele systeem, ADHD symptomen, circadiane ritme, en comorbide psychiatrische stoornissen.

In Fase 1 zullen de prevalenties van oogafwijkingen en karakteristieken van het visuele systeem worden onderzocht bij ADHD patienten (n=41) en gezonde controles (n=41). We maken gebruik van een testbatterij welke zijn opgesomd in paragraaf E4.

Fase 2: Experimenteel gerandomiseerd gecontroleerde trial naar het effect van een eenmalige dosis en een 3 weken durende behandeling van de meest gebruikte interventies bij volwassenen met ADHD op het functioneren van het oog .

- Voldoen aan doelstelling 3: Het evalueren van het effect van een eenmalige dosis metylfenidaat en fel licht op het functioneren van het visuele systeem bij volwassenen met ADHD.
- Voldoen aan doelstelling 4: Het evalueren van het effect 3 weken behandeling met metylfenidaat en licht therapie op het functioneren van het visuele systeem bij volwassenen met ADHD.

ADHD patienten die hebben deelgenomen aan Fase 1 zullen worden gerandomiseerd voor een van de interventies of een placebo conditie (als controlegroep voor Mph) of een wachtlijstgroep (als controle groep voor LT). Deelnemers die al hebben deelgenomen aan Fase 1, met ernstige middelenmisbruik of een contra-indicatie voor een van de interventies zullen worden uitgesloten van deelname aan Fase 2. Elke van de twee groepen zal uit n=20 deelnemers bestaan. Alle condities en medicatie inname schema's worden opgesteld volgens normale routine.

Er zullen een placebo condities zijn als controlegroep voor Mph, en een wachtlijst als controlegroep voor LT. In dit voorbeeld zullen de volgende interventies worden onderzocht, N=40:

i. Methylfenidaat vs. placebo: Randomisatie is dubbelblind.

- 1A) Mph, 3 x 20 mg/dag om 8.00, 12.00 en 16.00 uur gedurende 3 weken, n=10
- 1B) Placebo, 3 x 20 mg/dag om 8.00, 12.00 en 16.00 uur gedurende 3 weken, n=10

ii. Licht Therapie vs. wachtlijst: Randomisatie is open omdat er geen goed alternatief bestaat als controlegroep voor LT.

- 2A) LT, 30 min/dag in de ochtend gedurende 3 weken, n=10

- 2B) Wachtlijst edurende 3 weken, n=10

Na een eenmalige dosis zal de PIPR opnieuw worden afgenomen. Na de 3-weken durende interventie periode van Fase 2 wordt de testbatterij opnieuw afgenomen (zie paragraaf E4). De intra-individuele mate van verandering tussen Fase 1 en 2 zal worden bepaald en vergeleken tussen de Mph en placebo groep en tussen de LT en wachtlijst groep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In Fase 2 van het onderzoek: Een 3 weken durende behandeling met een van de volgende: - 3 x dagelijks 40 mg immediate release Methylfenidaat (Ritalin) om 8.00, 12.00 en 16.00 uur - eenmaal dagelijks 30 minuten licht therapie (10.000 lux op 20 cm van de ogen) in de ochtend tussen 7.00 en 10.00 uur 's ochtends

Inschatting van belasting en risico

De tijd die nodig is om 1 persoon te testen wordt geschat op 2,5 uur, waarvan 1,5 uur voor de oogfunctie tests. Wanneer een persoon twee keer wordt getest is de totale test duur ongeveer 5 uur. De oog functie metingen kunnen leiden tot vermoeide ogen. De vragenlijsten zijn qua inhoud niet belastend en invullen duurt ca. 1 uur. Het dragen van een actiwatch is minimaal belastend. In Fase 2 krijgt de deelnemer 3 weken behandeling met placebo, of metylfenidaat, of een half uur licht therapie. Deze interventies zijn veel voorkomende interventies bij volwassenen met ADHD.

Contactpersonen

Publiek

Parnassia Bavo Groep (Den Haag)

Carel Reinierszkade 197
Den Haag 2593 HR
NL

Wetenschappelijk

Parnassia Bavo Groep (Den Haag)

Carel Reinierszkade 197
Den Haag 2593 HR
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten groep en controle groep: Leeftijd 18 t/m 40 jaar oud.

Patiënten groep: Diagnose ADHD.

Controle groep: gematched voor leeftijd (+/- 5 jaar) en geslacht aan de geincludeerde patient.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten groep en controle groep: Ernstige psychiatrische comorbide stoornis; middelen afhankelijkheid; contra-indicatie voor de interventie.

Controle groep: ADHD; het gebruik van psychostimulantia.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 27-10-2016
Aantal proefpersonen: 82
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ritalin
Generieke naam: Methylfenidaat
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-03-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-005017-12-NL
CCMO	NL47188.058.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-05-2021

Totaal aantal deelnemers: 41