

Cognitieve rigiditeit en risperidon bij kinderen met autisme spectrum stoornissen

Gepubliceerd: 30-11-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Het algemene doel van het onderzoek is om onze kennis te vergroten over de werking van het fronto-striatale systeem, de relatie tot rigide gedrag, en hoe deze worden beïnvloed door dopaminerge modulatie. Het specifieke doel is de effecten van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34499

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rigiditeit en risperidon bij autisme spectrum stoornissen

Aandoening

- Overige aandoening
- Psychiatrische stoornissen NEG

Synoniemen aandoening

'Autisme Spectrum Stoornissen' oftewel 'autisme'

Aandoening

Autisme spectrum stoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anterieure Cingulate Cortex, Autisme, Risperidon, Zelf-monitoring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De Error-Related Negativity (ERN) is een piek in het ERP signaal die gemeten wordt direct nadat de proefpersoon een fout heeft gemaakt, in het geval van de Go/Nogo taak betekent dit dat de ERN wordt gemeten wanneer de proefpersoon abusievelijk op de knop heeft gedrukt bij een nogo trial. De ERN is een maat voor zelf-monitoring, en de hypothese is dat het gebruik van risperidon de activiteit van de cingulate cortex versterkt, waardoor ook de ERN groter zal worden. Reactietijden, en met name de vertraging in reactietijd na het maken van een fout, worden ook gemeten en hiervoor geldt dezelfde hypothese. Gewoonlijk zal de reactie na het maken van een fout trager zijn, we verwachten dat deze 'post-error slowing' bij baseline kleiner is bij kinderen met ASS, maar dat dit normaliseert door het medicatiegebruik. Beide maten zullen gecorreleerd worden met de mate waarin rigide gedrag wordt gemeten bij de kinderen met ASS, hier verwachten we sterkere effecten bij een hogere mate van rigide gedrag bij baseline.

Secundaire uitkomstmaten

Bronlocalisaties van de ERN worden toegepast, wat betekent dat wordt nagegaan of de ERN daadwerkelijk gelocaliseerd kan worden in de Anterieure Cingulate

Cortex. Deze bronlocalisatie wordt gedaan door middel van Brain Electrical Source Analysis software. Uit voorgaande studies is gebleken dat bij gebruik van 64 EEG elektroden zoals in onze studie het geval is, er robuuste signalen worden gemeten om bronlocalisatie van de ERN op toe te passen (Vlamings et al., 2008).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rigiditeit is een belangrijke beperkende factor in de ontwikkeling van sociaal functioneren. Het is echter ook een kenmerk van de vroege jeugd; zeer jonge kinderen, te beginnen in het eerste levensjaar, oplopend bij ongeveer drie jaar en meestal dalende na de leeftijd van vier jaar, vertonen ritualistisch en rigide gedrag in het dagelijks leven, zoals het ordenen en organiseren van objecten op een ritualistische manier of aandringen op specifieke rituelen voor het slapen gaan. Hoewel in de ontwikkeling deze rigiditeit geleidelijk afneemt, blijft het een belangrijk en kenmerkend symptoom bij personen met autisme spectrum stoornissen (ASS).

Dopaminergisch geïnnerveerde interacties in het fronto-striatale netwerk van de hersenen zijn betrokken bij rigide en stereotiep gedrag, met een prominente rol voor de anterieure cingulate cortex (ACC). Bij ASS bestaat er bewijs voor een verband tussen de klinische mate van rigiditeit en het fronto-striatale systeem (Thakkar et al., 2008).

Werking van het fronto-striatale netwerk kan worden bestudeerd bij de mens door het meten van de reactie van de hersenen op fouten, de zogenaamde error-related negativity (ERN). De oorsprong van deze ERN-activiteit is herhaaldelijk gelokaliseerd in de ACC (Dehaene et al., 1994). Er wordt gedacht dat de ERN de mate van zelf monitoring weerspiegelt, een voorwaarde om flexibel en adaptief gedrag te vertonen, en is op deze wijze gerelateerd aan rigiditeit. We hebben eerder aangetoond dat de ERN activiteit bij kinderen met ASS is verstoord (Vlamings et al., 2008). Er is bewijs dat het fronto-striatale systeem een langdurige ontwikkeling doormaakt bij gezonde kinderen, zoals gemeten door de veranderingen in ACC activiteit gedurende de kindertijd, maar het is niet bekend of rigide en stereotiep gedrag bij personen met ASS kwalitatief verschillen van normaal ontwikkelende kinderen.

In de klinische praktijk wordt het atypisch antipsychoticum risperidon vaak gebruikt om mensen met ASS met klachten van rigide gedrag te behandelen. Het gedrag neemt hierdoor vaak af, wat de mogelijke rol van dopamine bij rigide gedrag suggereert. Het werkingsmechanisme is echter niet duidelijk. Onze

hypothese is dat risperidon de activiteit van het ACC-dopamine netwerk verbetert, zoals gemeten wordt met de ERN, en dat dit rechtstreeks is gerelateerd aan de klinisch mate van rigiditeit. In deze studie willen we bewijs vinden voor deze hypothese.

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van het onderzoek is om onze kennis te vergroten over de werking van het fronto-striatale systeem, de relatie tot rigide gedrag, en hoe deze worden beïnvloed door dopaminerge modulatie.

Het specifieke doel is de effecten van risperidon op het fronto-striatale functioneren bij personen met ASS in kaart te brengen, en de effecten hiervan op rigide gedrag. Onze hypothese is dat risperidon de activiteit van het fronto-striatale-netwerk verbetert, zoals blijkt uit de ERN, en dat dit direct gerelateerd is aan de verbetering van rigide gedrag bij kinderen met ASS.

Onderzoeksopzet

We testen kinderen met ASS van 6 tot en met 12 jaar met een Go / NoGo taak, voordat medicatie wordt gestart en een maand later. De Go / NoGo taak (Durstun et al., 2002) is een veelgebruikte taak in de cognitieve literatuur, met name in studies waar met behulp van neuroimaging een patroon van correcte en foutieve inhiberende controle in kaart wordt gebracht (Konishi et al., 1998). In de Go / NoGo taak treedt conflict op tussen de Go respons (reageren met een knopdruk op bepaalde stimuli) en de Nogo respons (inhouden van een reactie op een specifieke niet veel voorkomende stimulus). De deelnemers zullen 5 blokken van 108 stimulus presentaties te zien krijgen, waarin 135 Nogo trials worden aangeboden (75% Go trials). Het aantal Go trials voorafgaand aan de Nogo trials wordt afgewisseld tussen 1,3 of 5 Go trials. Iedere categorie Nogo trials bevat daardoor 45 stimulus presentaties. Om de taak interessanter te maken voor kinderen zullen karakters uit de Pokemon serie gebruikt worden als stimuli. De stimulus aanbiedingstijd is 500 ms en tussen de stimuli wordt tijdens een gerandomiseerde interval periode (500 - 1500 ms) een fixatiekarakter op het scherm getoond. De kinderen worden gevraagd zo snel mogelijk op een knop te drukken als ze een Pokemon karakter op het scherm zien, maar juist niet te drukken als het karakter *Meowth* op het scherm verschijnt. Vele studies met een Go / NoGo paradigma hebben ACC activering gevonden in reactie op een foutieve respons, waardoor deze taak een logische keuze is voor ons onderzoek (bijv. Hester et al., 2004). Tijdens de taak meten we hersenpotentialen in reactie op bepaalde gebeurtenissen, welke Event-Related Potentials (ERPs) worden genoemd. Deze worden geanalyseerd met betrekking tot de latentietijd en amplitude van de ERN, alsmede met betrekking tot bronlokalisatie. Daarnaast zullen we rigiditeit kwantificeren in het dagelijks leven door middel van diagnostische informatie die verkregen is uit de ADI-R. De ERPs worden gemeten met een frequentie van 2048 Hz door middel van 64 elektroden, waarbij gebruik wordt gemaakt van standaard Ag/AgCl elektroden (BIOSEMI, Amsterdam), welke

aangebracht worden in een elastische cap. Twee additionele elektroden (*Common Mode Sense* en *Driven Right Leg*) dienen als referentie tijdens de meting. De kinderen zitten in een comfortabele stoel voor een computer scherm in een elektrisch geïsoleerde ruimte. Na een gestandaardiseerde instructie zullen de kinderen een korte oefentaak volgen (24 trials), waarna de 5 experimentele blokken worden afgenomen (ieder blok duurt minder dan 3 minuten).

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan EEG deelname. De belasting voor de patiënten is minimaal, aangezien het slechts de afname van twee EEGs betreft tijdens geplande bezoeken aan de poli. De belasting wordt gecompenseerd door een financiële vergoeding van de reiskosten en 10 euro aan cadeaubonnen voor ieder bezoek aan het UMC Utrecht. De voordelen van deelname zijn tweeledig. Ten eerste zullen de resultaten van de studie aanknopingspunten bieden voor neurobiologische markers van rigide gedrag bij ASS. Hoewel rigide gedrag voorkomt in de diagnostische criteria en veelvuldig bij ASS wordt vastgesteld, is het tot op heden onduidelijk of dit te wijten is aan abnormale ontwikkeling van de ACC en/of van dopaminerge verbindingen tussen de ACC en het limbisch systeem. Ten tweede zal de studie inzicht geven in de behandeling van rigide en stereotype gedrag. De klinische praktijk kan dit inzicht goed gebruiken, aangezien het momenteel onduidelijk is wie positief zal reageren op risperidon behandeling en wie niet.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen van 6 tot en met 12 jaar, die zijn gediagnosticeerd met ASS op de afdeling kinderpsychiatrie. Alle kinderen die risperidon krijgen voorgeschreven voor stereotiep gedrag, maar die medicatie-naïef zijn aan het begin van de studie, zullen worden gevraagd om deel te nemen. Gebaseerd op de bekende man:vrouw ratio van 4:1 (Fombonne, 2002) verwachten we ongeveer 20 jongens en 5 meisjes te includeren in de studie. Diagnostische criteria zijn volgens de DSM-IV (APA, 1994), en worden geverifieerd door de ADOS (Lord et al., 1989) en ADI-R (Lord et al., 1994). IQs van alle kinderen worden gemeten door de Wechsler Intelligence Scale for Children, Nederlandse editie (WISC-III-NL).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die ofwel niet medicatie-naïef zijn bij baseline, met een bekende hersendysfunctie, een totale IQ-score lager dan 75 of met psychiatrische pathologie anders dan ASS worden uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-02-2011
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
CCMO	NL33261.041.10