

Effecten van methylfenidaat op de *resting state connectivity* in gezonde vrijwilligers en volwassenen met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

Gepubliceerd: 05-03-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel in de huidige studie is om grafen/netwerktheorie te gebruiken om te onderzoeken hoe de organisatie van het functionele hersennetwerk veranderd door gebruik van methylfenidaat. De hoofdvraag die we willen beantwoorden in deze studie...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39764

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van methylfenidaat op connectiviteit

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis, ADHD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Hersenstichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - cognitief functioneren, - functionele connectiviteit, - methylfenidaat, - volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van de studie is het verschil in functionele connectiviteit tussen participanten die methylfenidaat hebben ingenomen en degenen die placebo hebben ingenomen.

Secundaire uitkomstmaten

Een secundaire uitkomstmaat is het verschil in functionele connectiviteit tussen participanten met ADHD en gezonde controles. Daarnaast de correlatie van functionele netwerkorganisatie met taakprestatie (als meting van cognitieve prestatie) en bloedspiegels methylfenidaat. Als laatste de correlatie van de corticale dikte en witte stof volume van het gehele brein met de primaire studieparameters en taakprestatie (als meting van cognitieve prestatie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een recente en controversiële ontwikkeling binnen de psychiatrie is het toenemend aantal diagnosen van ADHD (Frances 2010). De drijvende kracht hierachter is de mogelijkheid om de cognitieve prestaties in kinderen met ADHD te verbeteren met behulp van farmacologische interventies (Zhang et al., 2011). De effecten van farmacotherapie in volwassenen met ADHD is minder goed gedocumenteerd, maar de meeste studies laten een zelfde trend zien (Advokat

2010; Faraone & Glatt 2010). Psychostimulantia zijn de meest effectieve farmacologische behandeling voor ADHD en hiervan is methylfenidaat het meest gebruikte medicijn (Faraone & Buitelaar 2010).

Het brede gebruik van psychostimulantia, met name bij subklinische symptomen en onzekere diagnoses, is controversieel (Mayes et al., 2008; Thakur et al., 2010). Er zijn zorgen ontstaan over de nog niet bekende effecten van lange termijn stimulantia-gebruik op het nog ontwikkelende brein (Greely et al., 2008). Daarbovenop is het mogelijk dat psychostimulantie tot op zekere hoogte de algemene prestatie verbeterd, door het verhogen van volgehouden aandacht en uitstel van vermoeidheid. Dit is mogelijk niet specifiek bij ADHD. De effecten van psychostimulantia op de prestaties van gezonde volwassenen zijn onduidelijk. Het is niet helder of cognitieve verbetering alleen plaatsvindt als er sprake is van een gebrek, of dat het een algemeen effect is van psychostimulantia (Advokat, 2010). Het is belangrijk om beter inzicht te verkrijgen in hoe psychostimulantia zoals methylfenidaat inwerken op de werking van het brein, en potentieel de cognitieve prestatie verbeteren. Daarbij is het belangrijk om te weten of dezelfde effecten worden gevonden in personen met en zonder ADHD. Zulke informatie zou inzicht geven in het vraagstuk of het brede gebruik van methylfenidaat bij patiënten met subklinische symptomen van ADHD of een onzekere diagnose aangemoedigd moet worden of juist niet.

In de afgelopen jaren zijn neurowetenschappers het brein gaan bestuderen als een systeem van interacterende hersenregio's. Deze netwerkstudies zijn begonnen met het ontdekken van de neuronale interacties tussen hersenregio's door functionele MRI and structureel diffusion imaging te combineren met netwerktheorie. Deze nieuwe manier van het toepassen van grafentheorie op MRI liet zien dat de functionele communicatie in het brein niet willekeurig is, maar georganiseerd in de vorm van een zeer efficiënte *small-world* organisatie. Dit is een netwerk topologie die gekenmerkt wordt door veel lokale clusters, wat leidt tot efficiënte lokale informatieverwerking, en enkele lange-afstandsverbindingen die zorgen voor een hoog niveau van globale communicatie efficiëntie binnen het netwerk en integratie van informatie tussen de verschillende regio's van het brein (Bullmore & Sporns, Latora & Marchiori 2001; Stam & reijneveld 2007; Watts & Strogatz 1998). Dit soort topologie lijkt cruciaal te zijn voor gezond cognitief functioneren; functioneel efficiënter georganiseerde hersenen staan in verband tot een hoger niveau van intellectuele prestaties (Li et al., 2009; van den Heuvel et al., 2009).

Grafenanalyse kan dus worden gebruikt om het effect van methylfenidaat op functionele communicatie in rust te meten, en dit relateren aan cognitieve prestaties. We stellen voor op functionele communicatie in het brein te onderzoeken als een nieuw platform om het neurofarmacologische actiemechanisme van methylfenidaat in zowel het gezonde als het zieke brein te meten. Voor zover we weten, zijn er drie andere studies die het effect van methylfenidaat onderzochten met behulp van functionele MRI. Een pilot studie van Sheridan et al. (2010) vond dat psychostimulantia laterale profrontale functionele connectiviteit veranderde. Echter, deze studie had slechts 5 proefpersonen met ADHD. Een andere studie onderzocht het effect van methylfenidaat op functionele connectiviteit bij 13 kinderen met ADHD gedurende een aandachtstaak. Er werd

gevonden dat methylfenidaat frontoparietale, frontostriatale en frontocerebellaire connectiviteit verhoogde, vergeleken met placebo (Rubia et al., 2009). Een meer recente studie onderzocht het effect van psychostimulantia op regionale functionele connectiviteit gedurende een werkgeheugentaak bij 18 kinderen met ADHD. Er werden verhoogde connectiviteit van frontoparietale hersenregio's gevonden, vergeleken met placebo (Wong & Stevens, 2012). De medicatie die in deze studie werd gebruikt verschilde per individu, gezien ze hun reguliere medicatie en dosering kregen (methylfenidaat of dextroamphetamine/amphetamine). De resultaten zouden kunnen verschillen als elke participant hetzelfde medicijn in dezelfde dosering krijgt. Alledrie de studies onderzochten de effecten van psychostimulantia op functionele connectiviteit in kinderen of adolescenten. Bij ons weten zijn deze effecten nog niet onderzocht in volwassenen. Bovengenoemde studies hebben ook functionele connectiviteit gemeten gedurende een aandachts- of geheugentaak. Echter, functionele connectiviteit meten tijdens rust is optimaal om meer globale organisatiepatronen in de hersenen te vinden (van den Heuvel et al., 2009). Als laatste hebben geen van deze studies de effecten van methylfenidaat in gezonde controles onderzocht. De vraag of het actiemechanisme specifiek voor een ADHD diagnose is of dat het gebruik van psychostimulantia ook functionele communicatie en dus efficiëntie in de hersenen verbeterd bij gezonde personen, blijft dus staan.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel in de huidige studie is om grafen/netwerktheorie te gebruiken om te onderzoeken hoe de organisatie van het functionele hersennetwerk veranderd door gebruik van methylfenidaat. De hoofdvraag die we willen beantwoorden in deze studie, is of en in hoeverre methylfenidaat invloed uitoefent op de organisatie van hersennetwerken.

Secundaire doelen:

- Onderzoeken hoe een reorganisatie van hersennetwerken zoals beschreven in het primaire doel gerelateerd is aan verbeteringen in cognitieve prestatie
- Onderzoeken of effecten op connectiviteit in de hersenen verschillen tussen participanten met ADHD en gezonde controles
- Onderzoeken of bepaalde netwerkstructuren in de hersenen, zoals corticale dikte en volume van de witte stof gerelateerd zijn aan gevoeligheid voor het effect van de medicatie
- Onderzoeken of structurele kwaliteiten van de hersenen gerelateerd zijn aan cognitieve prestatie

Onderzoeksopzet

In de voorgestelde studie willen we het effect van methylfenidaat op cognitief functioneren en functionele connectiviteit tijdens rust meten in een

dubbelblind gerandomiseerd en placebogecontroleerd design. Veertig gezonde mannen en veertig mannen met een diagnose van ADHD zullen worden geïncludeerd. De twee groepen worden gematched op leeftijd, voorkeurshand en opleiding om verschillen tussen de groepen die de resultaten kunnen beïnvloeden zoveel mogelijk weg te nemen. De participanten nemen deel in een cross-over design om variabiliteit tussen proefpersonen te voorkomen. Elke participant ondergaat tweemaal een MRI scan, met een tussentijd van 2 tot maximaal 4 weken, om functionele connectiviteit in rust te meten. Dit gebeurt éénmaal na inname van een placebotablet en éénmaal na inname van een methylfenidaat tablet, in gerandomiseerde volgorde. Na afloop van de scan zullen de participanten cognitieve testen voltooien. Dit zijn vijf testen op het gebied van aandacht, volgehouden aandacht, werkgeheugen, afleidbaarheid en executief functioneren. Waar nodig worden verschillende stimulissets gebruikt voor de eerste en tweede visite, om leer-effecten te voorkomen. Bloedafname vindt plaats voorafgaand aan de MRI-scan en na de cognitieve testen om de bloedconcentratie van het medicijn te meten. Alle metingen worden gedaan in het UMC Utrecht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een uitgebreide screening voorafgaand aan definitieve inclusie, worden twee visites gepland. Deze visites zijn grotendeels identiek: de participant krijgt een tablet om in te nemen, daarna wordt wat bloed afgenomen om de bloedconcentratie van methylfenidaat te testen. Een uur na inname van het tablet volgt een MRI scan van ongeveer drie kwartier. Vervolgens heeft de participant een korte pauze. Na de pauze ondergaat de participant enkele cognitieve testen, wat ongeveer een uur in beslag neemt. Als laatste wordt nog een beetje bloed afgenomen om de bloedconcentratie methylfenidaat nogmaals te meten. Het enige verschil tussen de twee visites is dat de participant in gerandomiseerde volgorde tijdens één visite een tablet met methylfenidaat krijgt en tijdens één visite een placebotablet met inactieve stof.

Inschatting van belasting en risico

Het grootste risico bij het gebruik van methylfenidaat is het voorvallen van ernstige cardiovasculaire incidenten door mogelijke verhoging van de hartslag en bloeddruk. Echter, dit is een zeldzame bijwerking en gezien participanten in de huidige studie slechts een eenmalige dosis van 40mg innemen en uitgebreid zijn gescreend op alle voorbestaande risico*s die de kans op cardiovasculaire incidenten vergroten, is het risico op het voorvallen hiervan minimaal. Afname van bloedmonsters gebeurt door ervaren onderzoekspersoneel waardoor dit ook minimaal risico met zich meebrengt. De MRI scan procedure is pijnvrij en veilig, er zijn geen bekende gezondheidsrisico*s. De belasting voor de participanten is drie visites van ongeveer drie uur, inclusief de screening. Getrainde artsen zijn altijd oproepbaar indien nodig.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- Mannelijk geslacht
- Ondertekend informed consent
- for de ADHD groep: een ADHD diagnose.
- Fysiek gezond (volgens fysieke screening)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd onder de 18 of boven de 40 jaar
- Vroegere of huidig aanwezige medische, psychiatrische of neurologische problemen (m.u.v. ADHD voor de ADHD groep)
- gebruik van psychotrope medicatie
- (vroeger) drugsmisbruik
- >5 sigaretten per dag roken
- >5 koppen koffie per dag drinken, of een equivalent daarvan
- Consumptie van drie of meer eenheden alcohol per dag
- Aanwezigheid van één of meer contraindicaties of indicaties waarvoor gewaarschuwd wordt (opgesomd in de SPC)
- Aanwezigheid van een contraindicatie voor MRI scans (bijvoorbeeld geïmplanterd object van metaal of elektronisch apparaat).

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ritalin
Generieke naam:	Methylfenidaat

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum:

05-03-2013

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
EudraCT	EUCTR2012-005339-95-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01764672
CCMO	NL42603.041.12