

Proactieve versus reactieve inhibitie bij ADHD: Genetica, neurobiologie en farmacologie.

Gepubliceerd: 08-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van het onderzoek is, naar aanleiding van genoemd theoretisch kader, om te onderzoeken of twee kandidaat-genen in combinatie met EEG en fMRI markers verschillen tussen kinderen met ADHD die wel en niet klinisch responderen op MPH.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41454

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Proactieve versus reactieve inhibitie in ADHD

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

ADHD, attention disorder

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADHD, farmacologie, inhibitie, neurobiologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van deze studie zijn:

- 1.) Stop-ERP verschillen tussen kinderen die wel en niet klinisch responderen op methylfenidaat.
- 2.) Verschillen in hersenactivatie tussen kinderen die wel en niet klinisch responderen op methylfenidaat.
- 3.) De prevalentie van de DAT1 en COMT polymorfismes tussen kinderen die wel en niet klinisch responderen op methylfenidaat.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten van deze studie zijn:

- 1) Verschillen in coherentie van hersenactiviteit in EEG signaal tussen kinderen die wel en niet klinisch responderen op methylfenidaat.
- 2) Verschillen in connectiviteit tussen het striatum/ IFG/SFG in resting state fMRI activiteit tussen kinderen die wel en niet klinisch responderen op methylfenidaat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Naar schatting heeft 3 tot 5 % van de schoolgaande kinderen Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). De behandeling hiervan is in de meeste gevallen medicamenteus, met de psychostimulant methylfenidaat (MPH). Zeventig tot 80% van de kinderen heeft baat bij deze behandeling, terwijl 20-30 % van de

patiënten dat niet heeft. Op dit moment zijn er geen objectieve methoden om te voorspellen of een patiënt wel of geen baat zal hebben bij behandeling met methylfenidaat. Het hebben van een mogelijkheid om dit te kunnen voorspellen zou klinisch van grote waarde zijn. ERPs, fMRI en polymorfismen in DNA lijken potentiële methoden om de respons op methylfenidaat te voorspellen. Dit voorstel komt voort uit een nieuw theoretisch kader voor ADHD, waarin proactieve versus reactieve vormen van gedragsregulatie (*inhibitie*) centraal staan.

Het huidige voorstel heeft tot doel om deze pro en reactieve vorm van inhibitie duidelijk van elkaar te onderscheiden op zowel genetisch, neurobiologisch en farmacologisch niveau.

Resultaten van neuroimaging studies laten dat veranderingen in de structuur en functie van de hersenen, geassocieerd met ADHD, bruikbare endofenotypen opleveren voor het doen van onderzoek naar ADHD (Durstun et al., 2006; Durston et al., 2004; Mulder et al., 2008). Recent werk laat zien dat deze endofenotypen gebruikt kunnen worden om verschillende systemen in de hersenen te onderscheiden die betrokken zijn bij ADHD (e.g. (Durstun et al., 2007)).

Neurobiologische systemen betrokken bij cognitieve controle, het kunnen aanpassen van gedrag aan veranderende omstandigheden, is een van de drie systemen die betrokken is bij ADHD; pro en reactieve inhibitie zijn twee belangrijke aspecten van cognitieve controle.

Tevens laten neuroimaging resultaten zien dat het Dopamine Transporter gene (DAT1) een belangrijke rol speelt in het bemiddelen van de effecten van genen of hersenstructuur en functie (Durstun et al., 2005; Durston et al., 2008).

Tot slot hebben EEG studies in volwassenen met ADHD laten zien dat er twee electrocorticale mechanismen betrokken zijn bij het succesvol uitvoeren van een stoptaak: een taak waarbij er continu een response gegeven moet worden, en af en toe er een signaal gegeven wordt om dit niet te doen. Deze twee mechanismen zijn de stop N1 en de stop P3 (Bekker et al., 2005a; De Jong et al., 1990). De stop N1 is geassocieerd met een inhibitoire verbinding tussen de sensorische cortex, die het stop signaal ontvangt, en het motor systeem. De effectiviteit van dit systeem wordt naar alle waarschijnlijkheid beïnvloed door de rechter Inferieure Frontale Cortex (IFG), op een proactieve manier (in anticipatie op een stopsignaal) (Aron et al., 2003). Deze controle functie is afhankelijk van interacties tussen de IFG en de basale ganglia, en is afhankelijk van het goed functioneren van Dopamine Transporters (DAT)(Aron et al., 2007; Aron and Poldrack, 2006). In overeenstemming hiermee is de stop N1 afwezig in volwassenen met ADHD (Bekker et al., 2005), maar kan hersteld worden door methylfenidaat (MPH) dat de hoeveelheid synaptisch dopamine beïnvloed door de dopamine transporter te blokkeren (Overtoom et al., 2009).

De stop P3 is verminderd, maar niet afwezig in kinderen en volwassenen met ADHD (Overtoom et al., 2002), en deze wordt niet beïnvloed door MPH. De stop P3 is naar alle waarschijnlijkheid betrokken bij een last minute reactief rem systeem dat wordt geactiveerd door het stop signaal, en gelokaliseerd is in de Superieure Frontale Gyrus (SFG)(Bekker et al., 2005a; Chambers et al., 2009; Floden and Stuss, 2006). Deze resultaten wijzen op een frontaal dopamine systeem dat niet in dezelfde mate afhankelijk is van het functioneren van DAT,

maar in plaats daarvan afhankelijk is van een ander dopamine modulerend mechanisme, zoals Catechol-O-methyl transferase (COMT).

De belangrijkste hypothese die we in dit onderzoek willen beantwoorden is dat er twee mechanismen betrokken zijn bij de controle van het gedrag in ADHD; een proactief mechanisme dat gereguleerd wordt door DAT functioneren in fronto striatale netwerken, en een reactief mechanisme dat gemoduleerd wordt door COMT in de Superieure Frontale Cortex.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is, naar aanleiding van genoemd theoretisch kader, om te onderzoeken of twee kandidaat-genen in combinatie met EEG en fMRI markers verschillen tussen kinderen met ADHD die wel en niet klinisch responderen op MPH.

Onderzoeksopzet

De studie-duur voor elke deelnemer beslaat 2 weken, waarbij in totaal op twee dagen gemeten wordt, een screeningsdag en een testdag (de screeningsdag duurt 1,5 uur, de testdag 4* uur). Alvorens de testdag plaatsvindt is een uitwas periode van twee dagen gepland van mogelijke psychoactieve medicatie. Een eenmalige dosis methylfenidaat (10 mg) zal toegediend worden op de testdag, altijd in het kader van klinische behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Het risico dat de patiënt loopt is minimaal. De belasting voor de patiënt is dat hij/ zij twee maal naar het UMCU moet komen en gedurende twee dagen geen psychoactieve medicatie kan nemen. Dit is echter noodzakelijk om een baseline meeting te kunnen verrichten, zodat acute response op methylfenidaat onderzocht kan worden. Er wordt naar gestreefd om patiënten te includeren die nog medicatie-naïef zijn voor methylfenidaat en die op klinische gronden hiermee behandeld gaan worden. In dit geval krijgt de patiënt de eerste dosis methylfenidaat tijdens het onderzoek.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Kinderen met de diagnose ADHD volgens DSM IV criteria

leeftijd tussen 8-16 jaar

Bereid om inname medicatie Methylfenidaat te staken 48 uur voor deelname onderzoek

IQ score hoger dan 75

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Het lijden aan een neurologische stoornis, in verleden dan wel heden.

Diagnose van een van de volgende stoornissen: gegeneraliseerde angst stoornis, depressie, tics, psychose of autisme

IQ score onder 75.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-04-2013

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2015
Soort:	Amendement
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	EUCTR2012-000992-18-NL
CCMO	NL39158.041.12