

Vervolgonderzoek naar biomarkers en naar het werkingsmechanisme van een few foods-dieet bij kinderen met ADHD (2ndBRAIN)

Gepubliceerd: 07-10-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

We streven ernaar de effecten van een FFD op ADHD-symptomen, inhibitie gerelateerde hersenreacties en taxonomische samenstelling en functionele capaciteit van de darmmicrobiota te onderzoeken.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Psychiatrische en gedragssymptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57033

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

2ndBRAIN studie

Aandoening

- Psychiatrische en gedragssymptomen NEG

Synoniemen aandoening

ADHD, attention deficit hyperactivity disorder, hyperactiviteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wageningen Research

Overige ondersteuning: Porticus;a philanthropic organization

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADHD, Biomarker, Darm microbiom, Few Foods Diet

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- ADHD symptomen over de drie meetpunten T1 (voor FFD of controle periode), T2 (na FFD of controle periode) en T3 (na uitdaging).

Als er een significant effect wordt gevonden op de ADHD symptomen:

- Neurale activatie in de precuneus tijdens de stop-signaal taak gemeten met functional magnetic resonance imaging (fMRI), op T1, T2 en T3.
- Taxonomische samenstelling en functionele capaciteit van de darmmicrobiota op T1, T2 en T3.

Secundaire uitkomstmaten

- Metabolomische, hormonale en immuunsignaturen in urine en perifeer bloed
- Taxonomische samenstelling van de orale microbiota
- Ethyleen (ontsteking), stikstofoxide (ontsteking), methaan (werking darmmicrobiota), vetzuren met korte keten (werking darmmicrobiota) in uitgeademde lucht
- PUFA-niveaus in perifeer bloed
- Lichamelijke klachten
- ODD symptomen
- Neurale activatie van de hele hersenen tijdens de stop-signaaltaak
- Prestaties op de stop-signaal taak en stop-signaal anticipatie taak

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is de meest voorkomende gedragsstoornis bij kinderen met een complexe, multifactoriële etiologie. De huidige behandeling bestaat voornamelijk uit gedragstherapieën en farmacologische therapieën, hoewel er bezorgdheid bestaat over de bijwerkingen en de werkzaamheid van medicatie op de lange termijn. Eerdere studies hebben veelbelovende effecten aangetoond van een dieet met weinig voedingsmiddelen (FFD), dat leidde tot significante verbeteringen in ADHD-symptomen bij 33-64% van de kinderen. Het volgen van een FFD en de daaropvolgende fase van herintroductie van voedsel vergt echter een enorme inspanning van zowel het kind als de ouders, waardoor de toepasbaarheid als behandeling van ADHD beperkt is. Daarom was de Biomarker Research in ADHD, the Impact of Nutrition (BRAIN) studie, uitgevoerd in Wageningen in 2018-2020, gericht op het identificeren van het mechanisme achter het effect van een FFD op ADHD symptomen en het identificeren van biomarkers die voorspellen welke kinderen zullen reageren op een FFD. In dit onderzoek reageerde 63% van de deelnemers positief op een FFD, waarbij een vermindering van ADHD-symptomen met ten minste 40% werd aangetoond. Deze vermindering was geassocieerd met een verhoogde activatie in de precuneus tijdens remmende taken. Veranderingen in ADHD symptomen na de FFD werden ook in verband gebracht met de samenstelling van het darmmicrobioom. Er werden ook verschillen waargenomen in genen die gerelateerd zijn aan microbiële routes in de darmen, afhankelijk van de soort waar ze door gecodeerd werden. De samenstelling van het microbioom correleerde met de verandering in precuneusactivering na de FFD. Hoewel deze studie aanwijzingen geeft dat de microbioom-darm-hersenen (MGB) als betrokken kan zijn bij de manier waarop een FFD ADHD symptomen beïnvloedt, blijft het exacte mechanisme onduidelijk. Hier stellen we een tweede studie voor, 2ndBRAIN, waarin we de effecten van een FFD bij kinderen met ADHD op ADHD-symptomen, hersenactivatie en de MGB-as zullen testen. In deze vervolgstudie zullen we een controlegroep opnemen die geen FFD volgt, maar in plaats daarvan een dagelijks meervoudig onverzadigde vetzuursupplement (PUFA) krijgt. De controlegroep wordt gebruikt om de mogelijke effecten van de verwachtingen van de kinderen en ouders over de behandeling te minimaliseren. Kinderen met ADHD hebben significant lagere plasma- en bloedconcentraties van meervoudig onverzadigde vetzuren. Hoewel een recente Cochrane Review concludeerde dat er weinig bewijs is dat meervoudig onverzadigde vetzuursuppletie de symptomen van ADHD bij kinderen en adolescenten gemiddeld verbetert, zou suppletie bij kinderen met een tekort aan PUFA's kunnen leiden tot gedragsverbeteringen. Door een FFD te vergelijken met de controle willen we testen of de gedrags-, hersen- en MGB-asveranderingen die werden waargenomen in de BRAIN-studie specifiek zijn voor de FFD-groep en daarmee de mogelijkheid van een causaal verband testen. Bovendien zal na de FFD- en controleconditie een provocatiefase volgen waarin alle kinderen hun

basisdieet opnieuw zullen consumeren. Met deze provocatie kunnen we zien of veranderingen in gedrag, MGB en hersenen aanhouden na terugkeer naar het basisdieet. We veronderstellen dat, gemiddeld genomen, de FFD groep verbeteringen zal laten zien in ADHD symptomen en veranderingen in hersenactivatie (verhoogde inhibitie-gerelateerde precuneus activatie in responders) en MGB functioneren na het volgen van de FFD. We veronderstellen dat na de provocatiefase deze veranderingen weer terug zijn op de basislijn. Verder veronderstellen we dat in de controlegroep de ADHD-symptomen, het MGB-functioneren en de hersenactivatie gemiddeld genomen relatief stabiel blijven in de tijd.

Doel van het onderzoek

We streven ernaar de effecten van een FFD op ADHD-symptomen, inhibitie gerelateerde hersenreacties en taxonomische samenstelling en functionele capaciteit van de darmmicrobiota te onderzoeken.

Onderzoekopzet

Open-label gerandomiseerde controlestudie met geblindeerde onderzoekers tijdens de verwerking van de monsters en de eerste gegevensanalyses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de FFD-groep volgen de deelnemers na een basisperiode van 2 weken (gewone voeding) een FFD van 5 weken, voorafgegaan door een overgangsperiode van 1 week, gevolgd door een uitdagingsfase van (maximaal) 3 weken, voorafgegaan door een overgangsperiode van 1 week. In de controlegroep krijgen deelnemers na de basisperiode van 2 weken de instructie om dagelijks PUFA-supplementen te nemen en gedurende 5 weken hun normale dieet te volgen, gevolgd door een provocatiefase van 3 weken voorafgegaan door een overgangsperiode van 1 week.

Inschatting van belasting en risico

Dit type paradigma brengt geen significant risico met zich mee. Vanaf de beginperiode tot de laatste meting (12 weken) registreren de ouders de voedselinname, dagelijkse activiteiten en het gedrag van het kind. Het kind registreert de frequentie en het type ontlasting. Tijdens de screening (T0) wordt het kind onderzocht door een kinderarts die de diagnose ADHD bevestigt of een onderzoeksdiagnose stelt en lichamelijk onderzoek doet. Bij inclusie in het onderzoek krijgen kinderen een mock fMRI sessie (15 min). Op de drie meetdagen (voor de start van de FFD of controle periode (T1), aan het einde van de FFD of controle periode (T2) en na de challenge periode (T3)) worden bloed (15 ml) en speeksel afgenomen bij de kinderen na een nacht vasten, en worden ontlasting- en urinemonsters zelf verzameld. Verder zullen de kinderen een fMRI-scan van 30 minuten ondergaan en een cognitieve taak van 5 minuten uitvoeren. Ouders vullen

vragenlijsten in over de lichamelijke symptomen en het gedrag van het kind. Kinderen in de interventiegroep zal worden gevraagd om een vijf weken durende FFD te volgen, terwijl kinderen in de controlegroep zal worden gevraagd om dagelijks PUFA-supplementen te nemen en hun dieet gedurende 5 weken op de gebruikelijke manier voort te zetten. Na het volgen van de FFD of controleperiode wordt beide groepen gevraagd om zich te houden aan hun basisdieet tot de laatste meting. Ouders kunnen contact opnemen met de onderzoekers zodra de gedragssymptomen van hun kind weer optreden tijdens de uitdagingfase om de laatste meting zo snel mogelijk te plannen. Voor de FFD-groep kan het naleven van de FFD als een uitdaging worden beschouwd, maar dit kan ook de ADHD-symptomen verminderen. Bovendien zullen alle deelnemers tijd investeren in verschillende metingen en monsterverzamelingen. Vanwege de eerdere bevindingen dat een FFD gedrag kan verbeteren bij een significant deel van de kinderen met ADHD (Nigg e.a., 2012; Pelsser e.a., 2011; Hontelez e.a., 2021), kan deze studie als therapeutisch worden beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Wageningen Research

Akkermaalsbos 2
Wageningen 6708WB
NL

Wetenschappelijk

Wageningen Research

Akkermaalsbos 2
Wageningen 6708WB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan alle onderstaande criteria voldoen:

- Voldoen aan de DSM-5 criteria van ADHD
 - o van het gecombineerde subtype
 - o Huidige ernst minstens matig
 - EN
 - Een ARS score hebben boven het 98e percentiel voor hun leeftijd en geslacht
 - Vloeiend Nederlands spreken
 - 8 tot en met 11 jaar oud zijn
 - Rechtshandig
 - Kinderen hebben toestemming gegeven en beide ouders hebben geïnformeerde toestemming gegeven
 - Kinderen zijn bereid en in staat om 4 schooldagen te missen
 - Kinderen hebben toestemming van hun directeur om 4 schooldagen te missen
- In de Leerplichtwet 1969 artikel 11 staat dat "ouders/verzorgers zijn vrijgesteld van de verplichting te zorgen dat het kind regelmatig de school bezoekt waar het is ingeschreven, indien het kind door andere gewichtige omstandigheden verhinderd is de school te bezoeken". Met betrekking tot deze gewichtige omstandigheden vermeldt artikel 14: "Het hoofd kan verlof verlenen [...] voor maximaal tien dagen per schooljaar ten aanzien van hetzelfde kind." een deel van het aantal dagen dat het volgens artikel 4c verplicht is de school te bezoeken." De beslissing of deelname aan wetenschappelijk onderzoek onder "gewichtige omstandigheden" valt, ligt dus bij de directeur.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidig gebruik van ADHD-medicatie of gedragstherapie
- Gediagnosticeerde chronische gastro-intestinale aandoening, d.w.z. inflammatoire darmziekte, prikkelbare darm syndroom, coeliakie, niet-coeliakie glutenintolerantie (glutengevoeligheid) of lactose-intolerantie
- Auto-immuunziekte (bijv. diabetes mellitus type 1)
- Vegetarisch/veganistisch
- Familieomstandigheden die het volgen of voltooien van het dieet in gevaar kunnen brengen, met inbegrip van maar niet beperkt tot relationele

familieproblemen zoals aanhoudende echtscheiding/scheiding, conflicten in het huishouden, gedragsproblemen van een broer of zus

- Het hebben van een contra-indicatie voor MRI-scanning (inclusief, maar niet beperkt tot: pacemakers en defibrillators, intraorbitale of intraoculaire metalen fragmenten, ferromagnetische implantaten, claustrofobie. In overeenstemming met internationale veiligheidsnormen is de geschiktheid van implantaten en apparaten voor MRI gebaseerd op de MRI-veiligheidslijst van Shellock, https://www.mrisafety.com/TMDL_list.php.
- Formele diagnose Autisme Spectrum Stoornis
- Formele diagnose Developmental Coordination Disorder
- Zuurstoftekort tijdens de geboorte: de pasgeborene werd met zuurstof beademd, had stuiptrekkingen of had geen zuig- of slikreflex.
- Gebruik van systemische antibiotica, schimmelwerende middelen, antivirale middelen of antiparasitica in de afgelopen zes maanden aanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2024
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2024

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL85531.091.24