

Een dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, single oral dose, two way cross-over onderzoek, om de effecten van een orale 5-HTP challenge test op hypothalamische fMRS activatie bij gezonde mannelijke vrijwilligers te onderzoeken

Gepubliceerd: 27-12-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Primair- Onderzoeken van het effect van een single dose (plasma concentratie) 5-HTP challenge test (5-HTP200mg/CBD100+50mg/granisetron2mg) op hypothalamische fMRS activatiepatronen bij gezonde mannelijke proefpersonen. Secundair:- Onderzoeken van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31533

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het effect van een 5-HTP challenge test op hypothalamische fMRS activatie.

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressie, unipolaire depressie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - 5-HTP challenge test, - fMRS, - HPA-as., - hypothalamus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

fMRS ratios in aan- of afwezigheid van een 5-HTP challenge test:

- a. choline/creatine
- b. glycine/creatine
- c. NAAG (N-acetyl-aspartate-glutamate)/ creatine
- d. NAA/creatine

Uitkomstmaten:

- Effect van de aanwezigheid van een oral 5-HTP challenge test op hypothalamische

fMRS activatie patronen;

- Effect van de afwezigheid van een orale 5-HTP challenge test op hypothalamische

fMRS activatie patronen.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische parameters:

- a. plasma ACTH
- b. plasma totale en vrije cortisol
- c. plasma prolactine

d. speeksel cortisol

Farmacokinetische parameters:

a. plasma 5-HTP

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Melancholische depressie is een ernstig invaliderende ziekte en wordt gekenmerkt door anhedonie, depressieve stemming, angst, cognitieve stoornis, lichamelijke klachten, psychomotore remming of agitatie en een verhoogd suicide risico. Dit type depressie wordt geassocieerd met een dysregulatie van de fysiologische respons op stress, waarbij hyperactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) een belangrijke rol speelt. Om de stressreactie bij de mens te onderzoeken kan gebruik gemaakt worden van zogenaamde challenge testen. Een vaak gebruikte challenge test is de L-5-Hydroxytryptofaan (5-HTP) test. 5-HTP leidt, na omzetting in serotonine, tot afgifte van CRH uit de hypothalamus en vervolgens adreno-corticotrofisch hormoon (ACTH) uit hypofyse, waarna cortisol en prolactine in het perifere bloed worden afgegeven. Cortisol en prolactine worden vaak gebruikt als neuroendocriene-eindpunten van serotonerge challenges, waarmee een indruk kan worden verkregen over de stress-respons.

Hoewel de 5-HTP challenge test betrouwbaar en reproduceerbaar is, zijn de eindpunten meestal beperkt tot perifeer gemeten neuro-endocriene effecten (cortisol en prolactine). De stimulus specifieke veranderingen van deze hormonen geven een indruk van de rol van de HPA-as bij de stress-respons. Een non-invasieve manier die behulpzaam kan zijn bij het identificeren van functionele anatomische delen die van belang zijn bij de HPA-as regulatie, is de functionele magnetische spectroscopie (fMRS). fMRS is een MRI techniek die gebruikt kan worden om neuronale activiteit te meten tijdens toediening van de 5-HTP test. fMRS kan op deze manier basisinformatie verschaffen over de effecten van CZS-actieve medicatie op de hypothalamus, in dit geval specifiek het effect van 5-HTP op de hypothalamus.

Het primaire doel van dit onderzoek is het detecteren van 5-HTP geïnduceerde hypothalamische fMRS-activatie en deze vervolgens in verband te brengen met de bekende en betrouwbare neuro-endocriene effecten bij een 5-HTP challenge test.

Doel van het onderzoek

Primair

- Onderzoeken van het effect van een single dose (plasma concentratie) 5-HTP challenge test (5-HTP200mg/CBD100+50mg/granisetron2mg) op hypothalamische fMRS activatiepatronen bij gezonde mannelijke proefpersonen.

Secundair:

- Onderzoeken van de levensvatbaarheid van PK/PD-analyses voor 5-HTP-geïnduceerde hypothalamische fMRS-activatiepatronen;
- Onderzoeken van het verband tussen de hypothalamische fMRS activatiepatronen tijdens de 5-HTP challenge test en de plasma ACTH-, cortisol- en prolactine-spiegels.
- Onderzoeken van het verband tussen de hypothalamische fMRS activatiepatronen tijdens de 5-HTP challenge test en de speekselcortisol-spiegels.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, two way cross-over onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

5-HTP challenge test

Inschatting van belasting en risico

7 Tesla MRI scanner (fMRS)

Volgens de wetenschapsgemeenschap is het gebruik van de 7.0 Tesla MRI veilig voor gebruik. Goedgekeurd protocol door LUMC: 7 Tesla MRI protocol development, protocol no: P07.096. Sommige mensen kunnen duizelig of misselijk worden bij het betreden van het MRI magneetveld. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verstoring van het evenwichtsorgaan in het oor. Deze klachten zijn ongevaarlijk en van voorbijgaande aard

5-HTP

Single-dose orale toediening van 5-HTP kan leiden tot kortdurende misselijkheid, braken, hartkloppingen en duizeligheid.

Carbidopa

Geen verwachte bijwerkingen bij kortdurend gebruik van carbidopa, hoewel het mogelijk de bijwerkingen van 5-HTP kan versterken.

Granisetron

Granisetron kan leiden tot hoofdpijn, constipatie, diarree en sedatie.

Middel-middel interacties

Geen farmacokinetische of farmacodynamische middel-middel interacties bekend bij combinaties van 5-HTP; CBD; granisetron.

Zeldzame bijwerkingen

Zoals bij ieder medicament, kunnen zeldzame bijwerkingen niet vooraf worden uitgesloten. Occasioneel zijn de volgende bijwerking in het verleden vermeld:

- Matheid en depressieve stemming bij 5-HTP;
- Granisetron leidt zelden tot allergische reacties (varierend van rash tot anafylactische reacties) of tijdelijke verhoging van serum transaminasen.

Antidotum

Bijwerkingen zullen symptomatisch worden behandeld indien nodig (paracetamol bij hoofdpijn, additioneel 2mg granisetron p.o. bij doorbraak van misselijkheid of braken). Voor 5-HTP en granisetron bestaan geen specifieke antidotums. Verder zal een crash-car dichtbij de fMRI scanner geplaatst worden als voorzorgmaatregel.

Belasting

- geen koffie/thee/chocolade tijdens elke onderzoeksdag;
- roken niet toegestaan tijdens elke onderzoeksdag;
- geen alcohol 24 uur voor en tijdens elke onderzoeksdag;
- geen excessieve lichamelijke activiteit 48 uur voor en tijdens elke onderzoeksdag;
- tryptofaan-arm dieet tijdens elke onderzoeksdag, alleen water drinken en geen fruit eten;
- 6 maal 10 minuten stil liggen voor de fMRS scans op elke onderzoeksdag.
- geen tandenpoetsen op de onderzoeksdagen.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
Nederland

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden

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)

- Leeftijd 18-45 jaar;
- In staat om het Informed Consent Formulier voor de medische keuring te ondertekenen;
- In staat zijn geen (methyl)xantines (koffie, thee, cola, chocolade) gedurende elke verblijfperiode op het CHDR te gebruiken;
- In staat zijn niet te roken gedurende elke verblijfperiode op het CHDR;
- In staat zijn zich geen alcohol te gebruiken vanaf 24 uur vóór en gedurende elke verblijfperiode op het CHDR;
- In staat zijn extreme lichamelijke inspanning vanaf 48 uur vóór en gedurende elke verblijfperiode op het CHDR te vermijden;
- Geen gestoord dag/nachtritme door bv. nachtdiensten en reizen door tijdzones, binnen 3 weken voorafgaand aan de eerste dosering;
- Geen gebruik van voorgeschreven medicatie (m.n. psychotropica) binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosering, behalve paracetamol en bepaalde huidpreparaten (naar oordeel van onderzoeksarts);
- Gemiddelde dagelijkse alcoholconsumptie van maximaal 4 eenheden;
- Gemiddelde dagelijkse consumptie van (methyl)xantines (koffie, thee, cola, chocolade) van maximaal dan 4 eenheden;
- Roken van maximaal 5 sigaretten per dag;
- Geen recreatieve gebruik van metamfetaminen, MDMA of 'ecstasy', momenteel of in het verleden;
- Geen allergische reactie op geneesmiddelen in het verleden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een body mass index (BMI) van <18 of >28 kg/m²;
- Cardiale pacemaker, implantaten die niet geschikt zijn voor ultra-high MRI velden, piercings of andere metalen voorwerpen die aan het lichaam bevestigd zijn en niet kunnen worden verwijderd (tandvullingen wel toegestaan);
- (Voorgeschiedenis van) claustrofobie;
- (Voorgeschiedenis van) lichamelijke ziekte, vastgesteld middels anamnese, lichamelijk en laboratorium onderzoek, ECG, bloeddruk en hartslag metingen;
- Klinisch significant long-, hart-, nier-, lever-, neurologisch- (inclusief epilepsie), endocrinologisch-, of maag-darm lijden;
- Klinisch significante DSM-IV psychiatrische stoornis en/of middelenmisbruik, momenteel of in het verleden, vastgesteld door een huisarts of psychiater;
- Ouders, kinderen, broers of zussen met een klinisch significante psychiatrische ziekte, vastgesteld door een huisarts of psychiater;
- Gebruik van drugs binnen de weken voorafgaand aan de screening;
- Positieve drugs screen (morfine, benzodiazepinen, cocaine, amphetaminen, THC, methamphetaminen, MDMA) of alcohol screen, ten tijde van de screening en/of opname;
- Bloed donatie binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering;
- Deelname aan geneesmiddelonderzoek binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering, of aan meer dan 4 onderzoeken in het afgelopen jaar;
- Positieve uitslag van hepatitis B oppervlakte antigeen of hepatitis C antilichamen;
- Positieve uitslag van HIV 1/2 serologie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 21-01-2008
Aantal proefpersonen: 6
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kytril
Generieke naam: Granisetron
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Levotonine
Generieke naam: 5-hydroxytryptofaan (oxitriptan)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Sinemet
Generieke naam: Carbidopa
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-12-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-02-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR002007-005751--NL
CCMO	NL20663.058.07