

Klinische en neurobiologische kenmerken van muscarine receptor-deficiëntie schizofrenie (MRDS)

Gepubliceerd: 25-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

In dit onderzoek zal gekeken worden naar de rol van de acetylcholine en muscarine receptoren in cognitief disfunctioneren in patiënten met een eerste psychose. Aangezien cognitief disfunctioneren het meest invalidiserende kenmerk van schizofrenie is...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38703

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

neuroimaging van MRDS

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

MRDS, psychose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMw VIDI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitieve dysfuncties, MRDS, muscarine receptor M1, neuroimaging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- M1 receptor binding: ROI*s zijn de hippocampus, striatum and dorsolateral prefrontal cortex.
- BOLD signaal activatie tijdens het uitvoeren van cognitieve taken (PAL en ER-40) tijdens een anticholinerge challenge en placebo. (ROI*s Dorsolaterale Prefrontale Cortex, hippocampus, en striatum).
- Uitkomsten van neuropsychologische testen: CANTAB batterij voor schizofrenie.

Secundaire uitkomstmaten

- DTI
- RSfMRI
- MRS tijdens placebo & biperideen
- (Epi)genetica

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schizofrenie is een ernstige, chronische psychiatrische stoornis die zich meestal voor het eerst openbaart in de vroege volwassenheid. De huidige behandeling met antipsychotica heeft geen therapeutisch effect op cognitief disfunctioneren, een van de meest invaliderende aspecten van de schizofrenie. Cognitief disfunctioneren is sterk geassocieerd met dagelijks functioneren en daarom essentieel voor behandeling. Uit onderzoek is gebleken dat de neurotransmissie van acetylcholine en het functioneren van de muscarine (M1) receptor, specifiek in de frontale cortex en de hippocampus, geassocieerd is met cognitief functioneren. Uit recent post-mort blijkt dat een subgroep schizofrenie patiënten tot 75% minder M1 receptoren in de frontale cortex en

hippocampus heeft - deze groep wordt ook wel muscarine receptor deficiëntie schizofrenie (MRDS) genoemd. Binnen deze groep is het onduidelijk of zij premorbide cognitieve disfunctioneren vertonen dat geassocieerd wordt met psychose. Dit onderzoek tracht MRDS in- vivo te identificeren en de bij behorende cognitive en klinische kenmerken in kaart te brengen om zo meer inzicht te krijgen in de neurobiologische mechanismen van cognitief disfunctioneren in deze groep patiënten.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek zal gekeken worden naar de rol van de acetylcholine en muscarine receptoren in cognitief disfunctioneren in patiënten met een eerste psychose. Aangezien cognitief disfunctioneren het meest invalidiserende kenmerk van schizofrenie is en hiervoor geen effectieve behandeling beschikbaar is, is het noodzakelijk dat er gezocht wordt naar nieuwe potentiële therapeutische targets. Recentelijk wordt er steeds meer aandacht besteed aan de rol van de M1 receptor als potentiële target voor verbetering van cognitie. Studies die deze hypothese in-vivo testen ontbreken echter. Daarom zal in deze studie het muscarine-acetylcholine systeem in-vivo in kaart worden gebracht.

Onderzoeksopzet

Het betreft een cross-sectioneel placebo gecontroleerd onderzoek. Alle patiënten zullen een SPECT scan ondergaan met [123I]IDEX om binding affiniteit van M1 receptoren te meten. Er zal tweemaal een MRI scansessie plaatsvinden; eenmaal na toediening van een anticholinerge challenge (biperideen) en eenmaal na toediening van een placebo. Tijdens beide MRI sessies zullen de deelnemers een geheugen en sociale cognitie taak uitvoeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MRI is een non-invasieve methode. Op twee onderzoeksdagen zullen 3.0 Tesla fMRI, DTI en MRS opnamen worden gemaakt, eenmaal na toediening van biperideen (4mg) en eenmaal na toediening van een placebo. Voor de SPECT scan zal 185 MBq [123I]IDEX intraveneus worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Er worden geen ernstige bijwerkingen verwacht. MRI is een non-invasieve techniek. Uit onderzoek blijkt dat bijwerkingen van 4 mg. biperideen minimaal zijn en van korte duur (o.a. droge mond, obstipatie en concentratieproblemen). De straling van de SPECT scan valt in klasse IIb (tussenliggend) en wordt vaak gebruikt op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het AMC, zowel bij patiënten als bij gezonde vrijwilligers. [123I]IDEX is een geregistreerd radioactief ligand en wordt volgend GMP-criteria geproduceerd. Belasting voor de deelnemers wordt beschouwd als middelmatig aangezien

deelnemers tweemaal naar het AMC moeten komen en twee verschillende imaging technieken moeten ondergaan, waarbij eenmaal een cholinergische challenge wordt gebruikt en eenmaal een intraveneuze injectie.

De risico's van deelname zijn klein en verwaarloosbaar; alle farmacologische hulpmiddelen en technieken zijn geregistreerd en worden routinematig gebruikt in zowel het AMC als het AZM.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Vijverdalsewg 1
Maastricht 6226 NB
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Vijverdalsewg 1
Maastricht 6226 NB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met een eerste psychotische episode, gedefinieerd aan de hand van de CASH
- antipsychotica naïef
- Duur onbehandelde psychose niet langer dan 1 jaar
- 16 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gebruik van antipsychotica of anticholinergica
- contra-indicaties voor MRI
- Ernstige neurologische, endocrine of psychiatrische stoornissen
- Zwangerschap
- Tenminste 4 weken voor deelname geen drugsgebruik
- Tardieve dyskensie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 90

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Biperideen

Registratie: Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 25-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	NL43804.000.13