

Verschillen in serotonine synthese tussen depressieve patienten en gezonde controles, gemeten met [11C] 5-HTP PET

Gepubliceerd: 25-06-2012 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primair: a) Bekijken of er een verschil is tussen patiënten met een ernstige depressie en gezonde controles in serotonine synthese rates. Secundair: a) Correleren deze synthese rates met de ernst van de depressie? b) Is serotonine synthese daarnaast...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39051

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Serotonine synthese tijdens depressie

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

Affectieve stoornis, Depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: [11C]5-HTP, kinetische modellering, PET, Serotonine synthese

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameter is de accumulatie constante Kacc of de Patlak rate (vergelijkbare parameters die serotonine synthese rate weergeven) in de hersenen, samen met de scores op de IDS-SR. Daarnaast wordt de k3 gemeten die AADC activiteit weergeeft.

Het verschil (IDS-SR, Kacc, k3 of de Patlak rate) tussen patienten en gezonde vrijwilligers wordt weergegeven als absolute waarden. Daarnaast worden de Kacc en Patlak aan de scores op de IDS-SR gecorreleerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn de verhouding tussen concentraties tryptofaan en andere grote aminozuren in plasma en polymorfismen voor diverse serotonine-gerelateerde genen, zoals de serotonine transporter, de 5-HT1A receptor, en tryptofaan hydroxylase. Daarnaast worden de uitkomsten van de vragenlijsten over persoonlijkheid tussen de twee groepen vergeleken en aspecten als neuroticisme en coping style worden gecorreleerd aan Kacc en Patlak rates. Ook worden de uitkomst parameters van de fMRI taken en de MRS gecorreleerd aan Kacc en Patlak rates.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Depressieve symptomen en antidepressieve werking zijn in de literatuur vaak gerelateerd aan de serotonine (5-HT) neurotransmissie in het brein. Daarnaast kan een mogelijke reden voor de matige effectiviteit van antidepressiva betrekking hebben op de serotonine synthese. Mogelijk aanvulling van serotonine voorraden, resulterend in onvoldoende beschikbaarheid van serotonine voor release. Er zijn indicaties dat serotonine synthese is verminderd in het brein van depressieve patiënten.

Het meten van serotonine synthese in de hersenen is mogelijk met positron emissie tomografie (PET) en met behulp van de tracer [11C]5-HTP. Uit voorgaand onderzoek blijkt de opname van deze tracer verminderd in depressieve patiënten. Er is echter nog nooit gekeken naar de synthese rates die berekend kunnen worden door kinetische modellering uit te voeren. Daarom willen we in dit onderzoek kijken naar het verschil in synthese rate tussen gezonde vrijwilligers en depressieve patiënten.

Doel van het onderzoek

Primair: a) Bekijken of er een verschil is tussen patiënten met een ernstige depressie en gezonde controles in serotonine synthese rates.

Secundair: a) Correleren deze synthese rates met de ernst van de depressie? b) Is serotonine synthese daarnaast te correleren met andere factoren, zoals neuroticisme of coping stijl? c) Of is er een relatie met glutamaat afgifte of een fMRI taak?

Onderzoeksopzet

De opzet van de studie is een case-control studie waarin we patiënten met een ernstige depressie vergelijken met gezonde controles, om te zien of ze verschillen in de baseline serotonine synthese rates. Depressieve patiënten worden geworven via het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), via hun behandelend arts, of via Roden, GGZ Drenthe. Gezonde controles zullen worden geworven door middel van advertenties en de verspreiding van flyers. Alleen geneesmiddelen naïeve patiënten worden opgenomen in de studie.

Patiënten worden gevraagd door de arts of ze geïnteresseerd zijn om geïnformeerd te worden over het onderzoek. Vervolgens krijgen ze mondelinge en schriftelijke informatie (E1_informatie Vrijwilligers / patienten) van de onderzoeker. De deelnemers zal worden gevraagd of ze geïnteresseerd zijn om deel te nemen aan de imaging studie, waarin zij een PET-scan en een MRI-scan moeten ondergaan. Daarnaast wordt ze verteld dat ze een paar vragenlijsten over persoonlijkheid en coping stijl moeten invullen.

Wanneer de proefpersonen de informatie voor de deelnemers hebben ontvangen, krijgen ze twee weken de tijd om te beslissen of zij willen deelnemen aan het onderzoek. Wanneer de proefpersoon daarmee instemt, kan hij het informed consent ondertekenen en een afspraak maken met de onderzoeker die vervolgens ook de informed consent tekent.

Alle deelnemers krijgen een medisch onderzoek, waaronder: anamnese en lichamelijk onderzoek. Het medisch onderzoek, samen met een MINI-plus en een vragenlijst over hun medische geschiedenis (F1_medische Vragenlijst) worden uitgevoerd door een onderzoeks-psychiater om te bepalen of de proefpersoon voldoet aan de inclusie-en exclusiecriteria. Zo niet, worden ze uitgesloten van de studie en hun informatie zal worden vernietigd.

Eerst ondergaan 5 gezonde proefpersonen en 5 depressieve patiënten een baseline scan om het gebruik van de tracer in onze faciliteiten te valideren en te beoordelen of er sprake is van een eerste verschil tussen de groepen. Als door middel van een power analyse duidelijk wordt dat significante verschillen in serotonine synthese gedetecteerd kunnen worden, worden nog eens 2 x 5 personen geïnccludeerd. Een significant verschil zou wijzen op een fysiologische toestand die kan bijdragen aan de pathofysiologie van depressie. Maar wat nog belangrijker is, het is een indicatie dat serotonine synthese een belangrijk target is voor antidepressiva. Als de scans niet analyseerbaar zijn zoals verwacht (lage resolutie, het niet kinetische modellering), wordt de studie niet voortgezet. Een lage resolutie zou leiden tot hoge variabiliteit tussen de patiënten, wat we kunnen checken in de controlegroep. De scans worden geanalyseerd door kinetische modellering, waar een curve de activiteit gegevens weergeeft. Door visuele inspectie van de curve fit kan men beoordelen of deze fit geschikt is voor data-analyse.

De enige interventies in de studie zijn een [11C]5-HTP PET-scan en een MRI-scan. De tracer wordt al geproduceerd op de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming voor de visualisatie van neuro-endocriene tumoren, dus we zijn bekend met de procedure.

Voor kinetische modellering is een arteriële input functie nodig, die wordt verkregen door continue arteriële bloedmonstering tijdens de PET-scan (185 ml). Daarnaast worden bloedmonsters voor metingen van metaboliëten, tryptofaan / aminozuur verhoudingen, en genetische polymorfismen genomen (5 ml). Voorafgaand aan de scan, zullen patiënten en gezonde controles enkele vragenlijsten moeten invullen: IDS-SR om de ernst van depressieve symptomen te verifiëren, de NEO-PI-R om persoonlijkheidskenmerken te beoordelen, en de Utrechtse Coping Lijst om coping style te bepalen.

In totaal zijn er twee groepen nodig:

- 1) 10 gezonde controles
- 2) 10 depressieve patiënten

Inschatting van belasting en risico

De risico's in deze studie zijn beperkt aangezien er geen nieuw medicijn wordt getest en alle procedures zijn eerder uitgevoerd in mensen. De PET-scan procedure wordt uitgevoerd op de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming op regelmatige basis door getrainde en ervaren technici. Volgens de International Commission on Radiological Protection (ICRP62) het

stralingsniveau van 1,45 mSv (voor 400 MBq, zie IMPD van [11C]-5-HTP) is binnen de categorie IIb (1-10 mSv, weinig tot matig risico).

Echter, sommige van de procedures, zoals arteriële canulatie zijn invasief en eventueel ongemakkelijk. Deze last is in verhouding met de potentiële waarde van deze studie, omdat de uitkomst van groot medisch belang kan zijn. De mechanismen die ten grondslag liggen aan depressieve symptomen zijn onbekend. Daarnaast is er geen snelwerkend antidepressivum op de markt, en de verschillen in serotonine synthese rate onder controle condities of na behandeling met een antidepressiva kan belangrijk zijn voor de therapeutische effectiviteit. Daarom is het van groot belang om het verschil in serotonine synthese rate tussen gezonde controles en depressieve patiënten op baseline niveaus te weten. Vervolgens kunnen we het effect van antidepressiva op 5-HT synthese rate onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

patiënten

- Patiënten van open afdeling
- Leeftijd 18-55.
- Depressieve stoornis, eenmalige of terugkerende episode volgens de DSM IV.
- Ernst: > 22 IDS-SR
- Geen psychotische kenmerken
- Niet van plan om zelfmoord te plegen, of een geschiedenis van een serieuze zelfmoordpoging
- Geen bewezen non-respons op CGT tijdens de huidige of een vorige behandeling
- Geen huidige of recente (<3 maanden) alcohol of drugs verslaving (roken is toegestaan**).
- Verklaard somatisch gezond na medisch onderzoek.
- Geen huidige of recente (<1 maand) farmacologische behandeling (antidepressiva, antipsychotica, lithium, anticonvulsiva, benzodiazepine)
- Kan Nederlands of Engels spreken en wordt in staat geacht om deel te nemen
- Bereid om deel te nemen en het formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen.;gezonde vrijwilligers
- Matched voor geslacht en leeftijd
- Leeftijd 18-55.
- Geen levenslang ernstige psychiatrische aandoeningen (zoals psychose, stemmingsstoornis, angststoornis, somatoforme stoornis, eetstoornis)
- Geen levenslange behandeling met een antidepressivum, antipsychoticum, lithium of anti-epileptica
- Geen lange-termijn behandeling (> 1 maand) en geen huidige behandeling (<1 maand) met een benzodiazepine
- Geen huidig of recent (<3 maanden) alcohol-of drugsmisbruik en geen alcohol of levenslange verslaving (roken is toegestaan)
- Verklaard somatisch gezond na medisch onderzoek.
- Kan Nederlands spreken en wordt in staat geacht om deel te nemen
- Bereid om deel te nemen en het formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hetzelfde voor patiënten en gezonde controles

- Indicatie voor medische / somatische ziekten die zouden kunnen interfereren met de studieresultaten of die een risicofactor vormen bij deelname aan de studie en het ondergaan

van behandeling.

- Cardiovasculaire afwijkingen die een risico factor zijn bij deelname aan de studie.
- Neurologische schade of ernstig hoofdletsel (heden en verleden)
- Consumptie van chocolade, cafeïne en tabak binnen 24 uur voor de scan.
- Zwangerschap of het voornemen om zwanger te worden tijdens de geschatte looptijd van de studie.
- Blootstelling aan straling (voor diagnostische redenen) als een radiologisch werknemer of tijdens een medische studie in het voorgaande jaar.
- Claustrofobie
- Aanwezigheid van magnetische materialen in het lichaam, zoals:
 - i. Een pacemaker
 - ii. Metaaldeeltjes
 - iii. Shunts
 - iv. Kunstmatige hartkleppen
 - v. Vasculaire clips
 - vi. Vast hoortoestel
 - vii. Tatoeages met metaal
 - viii. Haar implantaten
 - ix. Kunstgebit

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL34502.042.11