

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

Gepubliceerd: 26-01-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Aangezien cognitieve stoornissen het meest invaliderende aspect van schizofrenie zijn en hiervoor geen effectieve behandeling beschikbaar is, is het noodzakelijk dat er gezocht wordt naar nieuwe potentiële therapeutische targets. Recentelijk wordt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41528

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SMURF (Schizofrenie en MUscarine Receptor Functioneren)

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

MRDS, psychose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw VIDI toegekend aan Prof. Dr. van Amelsvoort (nr. 91712394)

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-M1 receptor binding: ROI*s zijn de hippocampus en dorsolaterale prefrontale cortex.

Secundaire uitkomstmaten

-BOLD signaal activatie tijdens het uitvoeren van cognitieve taken (PAL en ER

-40) tijdens een anticholinerge challenge en placebo. (ROI*s Dorsolaterale Prefrontale Cortex en de hippocampus).

-Uitkomsten van neuropsychologische testen: CANTAB batterij voor schizofrenie.

Aanvullende onderzoeksvariabelen:

-DTI, RSfMRI, MRS

-(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 cognitieve stoornissen, een van de meest invaliderende aspecten van schizofrenie. Cognitieve stoornissen zijn sterk geassocieerd met het dagelijks functioneren en daarom essentieel voor succesvolle 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-mortem onderzoek is gebleken 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 pre-morbide cognitieve stoornissen vertonen die geassocieerd worden met psychose. Dit onderzoek tracht MRDS in- vivo te identificeren en de bij behorende cognitieve en klinische kenmerken in kaart te brengen om zo meer inzicht te krijgen in de onderliggende neurobiologische mechanismen van cognitieve stoornissen in deze groep patiënten.

Doel van het onderzoek

Aangezien cognitieve stoornissen het meest invaliderende aspect van schizofrenie zijn 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 potentieel target voor verbetering van cognitie. Studies die deze hypothese in-vivo testen ontbreken echter. Daarom zal in deze studie gekeken worden naar de rol van acetylcholine en muscarine receptoren (M1) in cognitieve stoornissen bij patiënten met een eerste psychose. Binnen de groep psychotische patiënten gekeken worden of er een subgroep met een significant lager M1 bindingspotentiaal in de prefrontale cortex en hippocampus gedifferentieerd kan worden (MRDS groep). M1 bindingspotentiaal zal gerelateerd worden aan cognitief functioneren. Daarnaast zal de modulerende rol van acetylcholine in M1 receptoren en differentiatie in functionele hersenactivatie tijdens uitvoering van een verbale leer en geheugen taak en sociale cognitie taak vergeleken worden tussen psychotische patiënten en gezonde controles als ook tussen MRDS en niet-MRDS patiënten.

Onderzoeksopzet

Het betreft een single-blind, cross-sectioneel placebo gecontroleerd onderzoek. Alle patiënten zullen een SPECT scan ondergaan met ¹²³I-IDEX om binding van M1 receptoren in kaart te brengen. 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. Gezonde controles zullen enkel de twee MRI sessies ondergaan en dus geen SPECT scan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MRI is een non-invasieve methode. Op twee onderzoeksdagen zullen 3.0 Tesla MRI opnamen worden gemaakt, eenmaal na eenmalige toediening van twee tabletten biperideen (totaal 4mg) en eenmaal na toediening van een placebo. Voor de SPECT scan zal bij de patiënten 185 MBq ¹²³I-IDEX door middel van een bolusinjectie worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Er worden geen (ernstige) bijwerkingen verwacht. MRI is een non-invasieve techniek. Uit onderzoek blijkt dat mogelijke bijwerkingen van 4 mg. biperideen (o.a. droge mond, obstipatie en concentratieproblemen) mild en tijdelijk en voorbijgaand van aard zijn; bijwerkingen zijn de volgende dag verdwenen. De stralingsbelasting van de SPECT scan valt in klasse IIb (tussenliggend) en wordt vaak gebruikt op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het AMC. 123I-IDEX is een geregistreerd radioactief ligand en wordt volgens GMP-criteria geproduceerd.

Belasting voor de deelnemende patiënten 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 bolusinjectie (123I-IDEX). De belasting voor gezonde controles wordt als laag beschouwd aangezien zij 1 (non-invasieve) imaging techniek ondergaan. Het onderzoek zal te allen tijden uitgevoerd worden onder supervisie van een arts. De risico's van deelname zijn minimaal; alle farmacologische hulpmiddelen en technieken zijn geregistreerd en worden routinematig gebruikt in het AMC.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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 met een eerste psychotische episode, gedefinieerd aan de hand van de CASH
- Medicatie vrij
- Duur onbehandelde psychose niet langer dan 1 jaar
- 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-02-2015

Aantal proefpersonen: 90

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28658

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL44908.018.13

Register

OMON

ID

NL-OMON28658