

De rol van serotonine transporter in citalopram farmacologische MRI

Gepubliceerd: 27-10-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Om bovenstaande redenen zullen wij daarom onderzoeken of de vasculaire reactie op het toedienen van i.v. 7.5 mg citalopram, een SSRI, zoals gemeten met phMRI, gekoppeld is met relatief hoge (plm. 80%) en lage (plm. 40%) SERT-bezetting, zoals gemeten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42073

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SERT-phMRI

Aandoening

- Overige aandoening
- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

NVT

Aandoening

serotonine systeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ERA-NET PrioMedChild (FP6)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: citalopram, FP-CIT, pHMRI, SPECT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het hoofdeffect van een toediening citalopram op de SERT-bezetting, gemeten met het verschil tussen [123I]FP-CIT binding ratio in de thalamus tussen de eerste en tweede SPECT scan. Daarnaast zal het interactieeffect worden berekend tussen dat hoofdeffect en de grootte van de dosis (0, 2 of 16 mg).

2. Verschil in stroming van het bloed in de hersenen (*CBF*, gemeten tijdens pHMRI), voor zowel het hele brein als de thalamus apart. Dit verschil wordt berekend door CBF te meten voor en na de administratie van 7.5 mg citalopram i.v. Het interactie-effect wordt ook berekend tussen delta CBF en orale citalopramdosis.

De uiteindelijke uitkomstmaat is de associatie tussen SERT-bezetting en delta CBF.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Farmacologische MRI (phMRI) wordt beschouwd als een techniek waarmee het functioneren van een neurotransmitter(-systeem) in beeld kan worden gebracht, met als groot voordeel dat er geen radioactieve stof gebruikt hoeft te worden. Door zuurstofrijk met zuurstofarm bloed te contrasteren (BOLD-sigitaal), of te kijken naar het verschil in cerebraal bloedvolume (CBF), na een placebo- of farmacon-toediening, wordt een verschil in neurovasculaire activiteit in verband gebracht met de (de)activatie van een bepaalde receptor. Bijvoorbeeld, een preklinische studie met knaagdieren heeft laten zien dat een verschil in een phMRI (rCBV) signaal samenhangt met microdialyse van dopamine (DA) afgifte in het striatum (Chen et al., 1997). Daarnaast, primaten, die met de neurotoxische stof MPTP zijn behandeld en daardoor een DA-laesie hebben, laten een afgevlakte phMRI signaal zien na een d-amfetamine-toediening, welke sterk correleert met DAT beschikbaarheid (Jenkins, Sanchez-Pernaute, Brownell, Chen, & Isacson, 2004). De techniek is ook toegepast in het 5-HT systeem, waarbij bijvoorbeeld fenfluramine zorgt voor een toename van 5-HT afgifte en tevens zorgt voor een regio-specifieke verandering in het BOLD signaal in ratten; een signaal dat gemoduleerd wordt in bijna alle regio's als er een 5-HT-voorraad-uitputtende p-chlorophenylalanine wordt toegediend (Preece et al., 2009).

In overeenstemming met deze resultaten heeft onze groep vergelijkbare observaties gedaan in de anatomische profielen van SERT beschikbaarheid in ecstasy gebruikers, gemeten met zowel SPECT scans, waarbij [^{123}I]-CIT werd toegediend, als CBF MRI scans, waarbij citalopram werd toegediend (Schouw et al., 2012). Citalopram is een selectieve serotonine-heropname remmer (SSRI) en is werkzaam door de heropname van serotonine door pre-synaptische neuronen te blokkeren. Als gevolg is er meer serotonine aanwezig in de synapsspleet.

Een recentelijk gepubliceerde neuroimaging studie heeft laten zien dat bezetting van de D2/D3 dopamine receptor, als gemeten met positron emission tomography (PET), en hemodynamiek, gemeten met phMRI, zowel sterk temporaal als spatieel aan elkaar gerelateerd zijn in niet-menselijke primaten (Sander et al., 2013).

Deze studies onderbouwen de toepasbaarheid van phMRI als techniek om het functioneren van het 5-HT (en dopamine-, DA-) systeem in diermodellen te meten. In mensen is er nog geen studie verricht naar neurovasculaire responses op de bezetting van SERT. Het opzetten van een studie hiernaar van belang, gezien disbalans in SERT in verband wordt gebracht met de ontwikkeling van depressie. Het in beeld brengen van SERT zal ons in staat brengen om kwetsbare suïcidale en anderzijds depressieve patiëntpopulaties (kinderen en ouderen) non-invasief

(d.w.z. niet-radioactief) te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Om bovenstaande redenen zullen wij daarom onderzoeken of de vasculaire reactie op het toedienen van i.v. 7.5 mg citalopram, een SSRI, zoals gemeten met pHMRI, gekoppeld is met relatief hoge (plm. 80%) en lage (plm. 40%) SERT-bezetting, zoals gemeten met SPECT.

We verwachten dat een lage SERT bezetting (40%) grote veranderingen in het pHMRI signaal zal laten zien, en dat een hoge SERT bezetting (80%) een kleine verandering in het pHMRI signaal zal laten zien.

Indien onze verwachtingen bevestigd worden, kunnen de resultaten worden gebruikt in de validatie van de 5-HT pHMRI techniek voor het meten van 5-HT (dys)functioneren en het geven van inzicht in wat de neurobiologische basis is van het pHMRI signaal na toediening van citalopram.

Onderzoeksopzet

Een dubbelblind, dubbele dosis studie met de SSRI citalopram zal worden uitgevoerd met 45 gezonde vrouwelijke vrijwilligers. Proefpersonen zullen de dag voor de test-dag twee jodide-tabletten innemen, en op de test-dag zelf één, 45 minuten voor de eerste SPECT-scan. Zij zullen vervolgens de volgende onderdelen doorlopen:

1. Toediening van radioactief SERT ligand [123I]FP-CIT i.v. (Koopman, La Fleur, Fliers, Serlie, & Booij, 2012), vervolgens een neuropsychologisch onderzoek (met, onder andere: VAS schalen, NPO taken voor executieve functies, aandacht, en perceptie, en een DART IQ test);

2. Eerste SPECT scan, twee uur na de toediening van [123I]FP-CIT;

3. Gezonde controles worden onderverdeeld in een van drie groepen:

Groep 1: N = 15 gezonde controles krijgen een orale toediening van limonade of placebo-oplossing;

Groep 2: N = 15 gezonde controles krijgen een orale toediening van 2 mg citalopram;

Groep 3: N = 15 gezonde controles krijgen een orale toediening van 16 mg citalopram;

De citalopram zal worden toegediend in een limonade of placebo-oplossing. De dosering van 16 mg citalopram wordt beschouwd als het equivalent van 20 mg citalopram tablet (Lundbeck, Amsterdam) en de dosering van 2 mg wordt beschouwd als een 3 mg citalopram tablet (Lundbeck, Amsterdam).

4. Tweede SPECT scan, zes uur na de toediening van [123I]FP-CIT;

5. Een MRI scan van 70 minuten, met daarin een eenmalige i.v. toediening van 7.5 mg citalopram opgelost in 45mL zoutoplossing over 7.5 minuten, gevolgd door een i.v. toediening van alleen zoutoplossing in 2.4 minuten.

Naast beeldvormende technieken zal er ook gebruik worden gemaakt van *visual analogue scales*, of VAS, waarbij op een horizontale lijn aangegeven kan worden hoe een proefpersoon zich voelt (bijvoorbeeld: 0mm is *geheel niet*, 100mm = *volledig*, voor droevig, angstig, paniekerig, lichthoofdigheid, vrolijk, slaperig, misselijk, prikkelbaar). De VAS zal voor, rond en na de toediening worden afgenomen, net als in eerdere studies is gedaan (McKie et al., 2005). Daarnaast zullen er verschillende neuropsychologische tests worden uitgevoerd, na de toediening van [123I]FP-CIT, voor de eerste SPECT scan, die zullen worden gecorreleerd met de uitkomsten van de beeldvormende technieken.

Inschatting van belasting en risico

De risico's verbonden aan deelname in dit onderzoek mogen als verwaarloosbaar worden beschouwd, gezien MRI een niet-invasieve techniek is; de blootstelling aan radioactieve stoffen in de SPECT tot categorie IIb behoren en routinematig worden toegepast in het AMC, ook bij gezonde proefpersonen; en een citalopram-toediening van 7.5 mg intraveneus plus 2 of 16 mg oraal weinig bijwerkingen heeft.

De belasting van deelname kan als matig worden beschouwd, gebaseerd op het eenmalig bezoek aan het ziekenhuis, de plaatsing van een infuus, de MRI-scan, twee SPECT scans, het maken van twee veneuze puncties voor het afnemen van bloed, en de toediening van citalopram en [123I]FP-CIT.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100AD
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1100AD

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)

Voor drie groepen van elk $N = 15$ zullen gezonde vrouwen met een leeftijd tussen de 18 en 30 jaar worden gerecruteerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor beide groepen: een serieuze medische aandoening of een aandoening die invloed kan hebben op de interpretatie van de resultaten; het gebruik van medicatie of supplementen met een serotonerg effect; het gebruik van harddrugs binnen twee weken voor het onderzoek; excessief gebruik van alcohol (meer dan 21 eenheden per week), cafeïne (meer dan acht koppen koffie per dag) of sigaretten (meer dan 15 sigaretten per dag); een allergie voor jodium; een contra-indicatie voor MRI (ferromagnetisch metaal in lichaam, pacemaker, kunstmatige hartkleppen, claustrofobie, etc.); een abnormale ECG; zwanger (een zwangerschapstest wordt voorafgaande het onderzoek, op de dag zelf, gedaan).

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-12-2014
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2015
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CCMO

ID

NL48300.018.14