

# Verbeterd psychomotorische therapie depressie en moduleert het dopamine signalering in het striatum en neuronale connectiviteit in het brein?

Gepubliceerd: 20-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelen\* Bepalen of PMTERGO van drie maanden de depressieve symptomen verlaagt bij personen met depressie. \* Vaststellen of drie maanden-durende PMTERGO in vivo striatum DRD2/3 BP verandert in vergelijking met pre-interventieniveaus bij...

<b>Ethische beoordeling</b>	Afgewezen
<b>Status</b>	Zal niet starten
<b>Type aandoening</b>	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48201

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

FIT-BREIN

### Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

### Synoniemen aandoening

Depressie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Dopamine, fMRI, Psychomotorische therapie (PMT), SPECT

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire doelen

- \* Bepalen of PMTERGO van drie maanden de depressieve symptomen verlaagt bij personen met depressie.
- \* Vaststellen of drie maanden-durende PMTERGO in vivo striatum DRD2/3 BP verandert in vergelijking met pre-interventieniveaus bij personen met depressie

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- \* Om te bepalen of ergocycle inspanning met middelhoge intensiteit acuut de in vivo striatale DRD2/3 BP verlagen bij personen met depressie in vergelijking met pre-ergocycle inspanningsniveaus.
- \* Bepalen of PMTERGO van 3 maanden beloningsverwerking moduleert tussen belangrijke beloning-gerelateerde hersenregio's.
- \* Correlaties bepalen tussen acute medium-intensieve ergocycle geïnduceerde veranderingen in neuro-endocriene hormonen en metabolieten en acute veranderingen in in vivo striatale DRD2/3 BP.
- \* Om 3-maanden PMTERGO-geïnduceerde veranderingen in neuropsychologische functie, levensstijl en voedingspatronen te beoordelen.
- \* Om de correlaties vast te stellen tussen drie maanden-durende PMTERGO-geïnduceerde veranderingen in nuchtere neuro-endocriene hormonen en in

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een toename in fysieke activiteit, bijvoorbeeld met behulp van lichamelijke training (LT), is een belangrijke niet-farmacologische goedkope strategie die talloze aspecten van de algemene gezondheid en het mentale welzijn verbetert. Bovendien kan LT gezondheidsproblemen verlichten tijdens verschillende veel voorkomende ziekte-toestanden, waaronder depressie, obesitas, diabetes mellitus type 2 en drugsverslaving. Al deze stoornissen worden gekenmerkt door afwijkingen in dopamine-signalering in de belonings-gerelateerde hersencircuits. Zowel de obese als de drugsverslaafde toestand zijn bijvoorbeeld geassocieerd met lagere in vivo striatale dopamine D2/3-receptor binding potentiaal (DRD2/3 BP). Echter, voor depressie, wat een zeer heterogene psychiatrische aandoening is, zijn de resultaten inconsistent en rapporteerden hogere of onveranderde in vivo striatale DRD2/3 BP bij depressieve proefpersonen vergeleken met gezonde controles. Preklinische studies met knaagdieren hebben aangetoond dat LT dopaminerge signalering moduleert in het aan beloning gerelateerde hersencircuit. In overeenstemming met deze preklinische observaties, verhoogde LT in twee personen met vroege Parkinson-ziekte, evenals in een cohort van methamfetamine-verslaafde personen, striataal DRD2/3 BP vergeleken met controles. Ook suggereren preklinische gegevens dat een toename van de striatale DRD2/3-functie drugsverslaving zou kunnen voorkomen. Samen suggereren deze observaties dat functionele verbeteringen in de striatale dopaminerge signalering ten grondslag kunnen liggen aan enkele gezondheidsvoordelen die met LT zijn geassocieerd. Het is dus van cruciaal belang dat we begrijpen hoe LT striatale dopaminerge signalering moduleert, omdat dit ons in staat zal stellen gedrags- of farmacologische behandelingen te optimaliseren.

Een consistente observatie in depressie-gerelateerd onderzoek is dat LT-interventieprogramma's depressieve symptomen bij mensen kunnen verminderen. De effecten van LT kunnen vrij acuut zijn, omdat een enkele inspanningsuitdaging kan resulteren in onmiddellijke verbetering van depressieve symptomen. Ondanks de consistentie en het klinisch belang van deze gunstige effecten van LT op de geestelijke gezondheid, zijn de onderliggende biologische mechanismen niet bekend. Preklinische gegevens hebben aangetoond dat functionele aanpassingen in de dopaminerge belonings-gerelateerde hersencircuits waarschijnlijk zijn betrokken. Meer in het bijzonder zijn toenames in ex vivo striatale DRD2/3 BP waargenomen bij muizen met een goed uithoudingsvermogen in vergelijking met sedentaire controles. Interessant is dat behandeling met antidepressiva resulteert in een vergelijkbaar effect bij

knaagdieren, wat wijst op een mogelijke gelijke onderliggende mechanismen. Bij de mens zijn de effecten van behandeling met antidepressiva op striatale DRD2/3 BP gemixt, waarbij onderzoeken een hoger, vergelijkbaar of lager in vivo striitaal DRD2/3-BP rapporteerden in vergelijking met de behandelingsniveaus vóór de behandeling. Opmerkelijk is dat behandeling met antidepressiva niet effectief is bij een substantieel aantal patiënten met DEPRESSIE, en dit zou ten grondslag kunnen liggen aan de inconsistente bevindingen in mechanistische studies.

Psycho-motorische therapie (PMT) is een gevalideerde strategie voor psychosociale gedragsactivering die individuen helpt actiever te worden op een manier die voor hen zinvol is, vaak door inclusie van verschillende aspecten van LT, met het overkoepelende doel om de stemming en kwaliteit van leven te verbeteren. PMT-programma's zijn effectief in het verminderen van depressieve symptomen bij personen met depressie. Ondanks het klinische belang dat PMT-programma's of antidepressiva kunnen opleveren voor vergelijkbare verbeteringen in de geestelijke gezondheid bij personen met depressie, hebben een zeer beperkt aantal klinische onderzoeken de effecten van PMT op functionele aanpassingen in de dopaminerge beloning onderzocht in gerelateerde hersencircuits. Momenteel is niet onderzocht of een PMT-interventie striatale DRD2/3 BP moduleert bij personen met depressie.

Afgezien van lange termijn moleculaire aanpassingen geïnduceerd door LT, is het ook niet duidelijk of een acute inspanningsuitdaging de striatale dopamine-signalering acuut kan verhogen, wat zal resulteren in een lagere in vivo DRD2/3 BP (omdat DRD2/3 competitief gebonden is door endogene dopamine en dus minder beschikbaar wordt). Een eerder onderzoek rapporteerde geen effecten op de afgifte van striatale dopamine als reactie op een volledige looptraining van 30 minuten in een cohort van zeer getrainde proefpersonen. Momenteel is er echter geen informatie beschikbaar over ('niet-gestimuleerde' of acute inspanningsgebonden) dopamine-afgifte bij andere populaties van proefpersonen, inclusief patiënten met depressie, als reactie op oefeningen met gemiddelde intensiteit. Volledig inzicht in hoe oefening of LT de striatale dopaminefunctie moduleert, zal mechanistisch inzicht verschaffen dat kan worden gebruikt om het therapeutische potentieel van LT- en PMT-programma's te optimaliseren om ziekte toestanden te voorkomen of te behandelen die worden gekenmerkt door tekorten in dopaminerge signalering in de beloning-gerelateerde hersencircuits, zoals als depressie. Bovendien kan een dergelijk mechanistisch inzicht ook worden gebruikt voor het voorkomen of behandelen van andere ziekten die worden gekenmerkt door tekorten in dopaminerge signalering in de beloning-gerelateerde hersencircuits, zoals obesitas, diabetes mellitus type 2 en drugsverslaving.

Hiertoe zullen we 'niet-gestimuleerde' en acute inspanning-geïnduceerde striatale DRD2/3 BP meten bij personen met depressie voor en na een 3-maanden durende intern gecontroleerd PMT-programma, dat een primaire en gevalideerde interventiemethode is voor depressie, in de psychiatrische kliniek van het AMC-lokatie van het Amsterdam UMC. Om het therapeutisch potentieel te vergroten

en hoge niveaus van LT te bewerkstelligen tijdens het PMT-programma, zullen alle proefpersonen deelnemen aan een gespecialiseerd PMT-programma. Dit programma combineert het standaard PMT-programma in de AMC Psychiatrie kliniek met een extra 3x 1h ergocycle-oefening per week (hierna PMTERGO genoemd). Het PMTERGO-programma zal worden begeleid door gekwalificeerd en ervaren personeel van de psychiatrische kliniek van het AMC in Amsterdam, waaronder een psycho-motortherapeut, ergotherapeut, psychiaters (in opleiding) en psychologen. We veronderstellen dat een succesvol 3-maanden durend PMTERGO-programma depressieve symptomen verlaagt, het striatale DRD2/3 BP verhoogt in vergelijking met pre-interventieniveaus, en dat veranderingen in depressieve symptomen correleren met veranderingen in striatale DRD2/3 BP. We beschouwen de PMTERGO-interventie als succesvol als de depressieve symptomen van de patiënten na het 3-maanden durende PMTERGO-programma met 50% zijn afgenomen. We hypothetiseren ook dat een acute uitputting van de ergocyclis met gemiddelde intensiteit in vivo DRD2/3 BP verlaagt in vergelijking met pre-ergocycle-inspanningsniveaus, indicatief van een acute striatale dopamine afgifte. Ten slotte zal functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) worden gebruikt om de verschillen in beloningsverwerking voor en na het 3-maanden durende PMTERGO-programma te beoordelen.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelen

- \* Bepalen of PMTERGO van drie maanden de depressieve symptomen verlaagt bij personen met depressie.
- \* Vaststellen of drie maanden-durende PMTERGO in vivo striatum DRD2/3 BP verandert in vergelijking met pre-interventieniveaus bij personen met depressie

Secundaire doelstellingen:

- \* Om te bepalen of ergocycle inspanning met middelhoge intensiteit acuut de in vivo striatale DRD2/3 BP verlagen bij personen met depressie in vergelijking met pre-ergocycle inspanningsniveaus.
- \* Bepalen of PMTERGO van 3 maanden beloningsverwerking moduleert tussen belangrijke beloning-gerelateerde hersenregio's.
- \* Correlaties bepalen tussen acute medium-intensieve ergocycle geïnduceerde veranderingen in neuro-endocriene hormonen en metabolieten en acute veranderingen in in vivo striatale DRD2/3 BP.
- \* Om 3-maanden PMTERGO-geïnduceerde veranderingen in neuropsychologische functie, levensstijl en voedingspatronen te beoordelen.
- \* Om de correlaties vast te stellen tussen drie maanden-durende PMTERGO-geïnduceerde veranderingen in nuchtere neuro-endocriene hormonen en in vivo striatale DRD2/3 BP.

## **Onderzoeksopzet**

Een eenarmige gecontroleerde 3 maanden-durende PMTERGO interventiestudie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met depressie gaan een gecontroleerde PMTERGO interventie van 3 maanden doen in de psychiatrische kliniek van het AMC in Amsterdam.

## Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen bezoeken het AMC op twee gelegenheden bij aanvang (CPET dag en studiedag 1) en na de PMTERGO interventie van 3 maanden (CPET dag en studiedag 2) (totale studietijd: 16 uur). De PMTERGO interventie is een dagelijkse PMT interventie met additionele aerobe sport training met medium intensiteit, met 3 wekelijkse sessies van 60 minuten, gedurende 3 maanden.

Fitheid zal worden beoordeeld met behulp van cardiopulmonale inspanningstest (CPET) om (verbeteringen in) VO<sub>2</sub>max te beoordelen. Het effect van fitheid en van de PMTERGO interventie op striatale DRD2/3 BP zal worden beoordeeld door SPECT met behulp van het radioligand [123I]iodobenzamide (IBZM). IBZM heeft een Europese (CPMP) registratie en er is aangetoond dat het geen ernstige bijwerkingen heeft. Het dosis equivalent per IBZMSPECT sessie is 4,9 mSv (144 MBq). Het dosisequivalent per IBZMinfusie bedraagt 4,9 mSv (144 MBq), dus het totale dosisequivalent van de SPECTscan sessies van 9,8 mSv valt net binnen het maximale aanbevolen dosis equivalent voor onderzoeksdeelnemers (dwz 9,8 mSv (WHOcategorie IIb, mannen > 30 jaar).

Het effect van fitness en van de PMTERGO interventie op dopamine beloning verwerking zal worden beoordeeld met fMRI, wat een nietinvasieve beeldmodaliteit is. Alle proefpersonen zullen een 30 minuten MRIscaan ondergaan. Bovendien zullen alle proefpersonen 60 minuten lang neuropsychologische tests uitvoeren om de beloninggerelateerde functie te testen en vragenlijsten in vullen om levensstijl en voedingsgedrag te beoordelen. Ook zal een veneuze punctie worden gebruikt om bloedmonsters te nemen om tijdens een studie dag.

Om de risico's van deelname te minimaliseren, zijn proefpersonen met MRI contraindicaties uitgesloten en is de studie zo ontworpen dat elke deelnemer niet wordt blootgesteld aan meer dan twee SPECTscan sessies. Onze studie zal niet alleen mechanische kennis verwerven over hoe PMTERGO het dopaminerge hersencircuit kan beïnvloeden, maar kan ook van waarde zijn voor het voorkomen of behandelen van veel voorkomende ziekten die worden gekenmerkt door lage DRD2/3 BP, zoals drugsverslaving, depressie en obesitas. Daarom zijn wij van mening dat de wetenschappelijke waarde van onze bevindingen zwaarder zal wegen dan de lasten en risico's die verbonden zijn aan participatie.

## Contactpersonen

## Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
NL

## Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9  
Amsterdam 1105AZ  
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)

- \* Man;
- \* Leeftijd 30-69 years;
- \* BMI 18.5-30 kg/m<sup>2</sup>;
- \* Stabiel lichaamsgewicht (i.e. <10% verandering) in de drie maanden voor inclusie van studie;
- \* Consistente inname van 1 antidepressiva klasse [e.g. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) of tricyclic antidepressants (TCAs)] voor twee weken voor inclusie van studie.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Algemene contra-indicaties voor MRI (zoals claustrofobie);
- Beroepsmatige blootstelling aan straling;
- Elke significante somatische stoornis (e.g. kanker, diabetes, gastro-intestinale ziekte, etc.);
- Geschiedenis van cerebro en / of hart en vaatziekten;
- Overmatig alcohol gebruik (> 21 eenheden / week) of ander regulier drugsgebruik;
- Indicaties van verstoorde glucosehomeostase, suggestief voor glucoseweerstand (> 7,8 mmol/L wordt uitgesloten);
- Nachtdienst werkers;
- Insomnia;
- Psychotische of bipolaire depressie;
- Onder behandeling met antipsychotica
- Onder behandeling met electroconvulsieve therapie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 22

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Afgewezen



Datum: 20-12-2019  
Soort: Eerste indiening  
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	ID
CCMO	NL70497.018.19