

# De invloed van symptoomprovocatie op glutamaat in obsessieve-compulsieve stoornis \* een functional magnetic resonance spectroscopy studie

Gepubliceerd: 20-02-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van deze studie is inzicht te krijgen in de rol van glutamaat in de LOC bij het zien van symptoom opwekkende visuele stimuli in OCD patiënten. Dit wordt onderzocht met behulp van fMRS op een ultrahoge veldsterkte MRI scanner (7T)...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                     |
| <b>Type aandoening</b>      | Stoornis in de impulsbeheersing NEG                 |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49350

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

fMRS tijdens symptoomprovocatie bij OCD

### Aandoening

- Stoornis in de impulsbeheersing NEG

### Synoniemen aandoening

alcoholisme, Obsessieve-compulsieve stoornis, smetvrees | alcoholverslaving

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

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

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** fMRS, Glutamate, Laterale occipitale cortex, Obsessieve-compulsieve stoornis

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De verandering in de concentratie van glutamaat in de LOC bij het bekijken van stoornis-specifieke visuele stimuli (versus neutrale stimuli) in patiënten met OCD in vergelijking met gezonde controles.

### Secundaire uitkomstmaten

\* De verandering in de concentratie van GABA in de LOC bij het bekijken van stoornis-specifieke visuele stimuli (versus neutrale stimuli) in patiënten met OCD in vergelijking met gezonde controles.

\* Veranderingen in hersenactiviteit in de LOC bij het bekijken van stoornis-specifieke visuele stimuli (versus neutrale stimuli) door patiënten met OCD en gezonde controles.

\* Relatie tussen verandering in concentratie van glutamaat en GABA en verandering in hersenactiviteit in de LOC bij het bekijken van stoornis-specifieke visuele stimuli in patiënten met OCD in vergelijking met gezonde controle participanten.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een obsessieve-compulsieve stoornis (OCD; dwangstoornis) is een neuropsychiatrische stoornis die wordt gekarakteriseerd door obsessieve en intrusieve gedachten die stress of angst veroorzaken (American Psychiatric Association, 2013). Om deze angsten te verlichten voeren patiënten herhaaldelijke en rituele gedragingen uit (compulsies). Onder deze compulsies vallen onder andere een dwang tot ordenen, controleren of schoonmaken. De prevalentie van OCD is in Nederland ongeveer 1% (de Bruijn, Beun, de Graaf, ten Have, & Denys, 2010) en kent een chronisch beloop met slechts 20% van de patiënten die ondanks de huidige medicamenteuze en gedragsmatige behandelingen na 10-20 jaar follow-up remissie vertonen (Bloch et al., 2013). Deze cijfers ondersteunen de noodzaak voor nieuwe effectieve behandelingen.

Meerdere studies impliceren disfunctie van fronto-striatale circuits -- die de (pre)frontale cortex met striatale gebieden verbindt -- in de pathofysiologie van deze stoornis, mogelijk als gevolg van een disbalans in de concentratie van neurotransmitters zoals dopamine en serotonine (Milad & Rauch, 2012; Perani et al., 2008; van der Wee et al., 2004). Onderzoek in meer recente jaren laat echter zien dat ook disregulatie van glutamaat en GABA \* respectievelijk de primaire exciterende en inhiberende neurotransmitters in de fronto-striatale circuits, en ook daarbuiten, zoals bijvoorbeeld de visuele cortex \*een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie van stoornissen binnen het impulsieve-compulsieve spectrum (Boedhoe et al., 2017; Moreira et al., 2017; Pittenger, Bloch, & Williams, 2011).

Binnen de visuele cortex is de laterale occipitale cortex een van de gebieden waar emotioneel geladen stimuli, verwerkt worden (Garcia-Garcia et al., 2016; Kuniecki, Woloszyn, Domagalik, & Pilarczyk, 2018). Een recente meta-analyse liet zien dat dit gebied in OCD patiënten, vergeleken met gezonde controles, sterker geactiveerd wordt door OCD gerelateerde visuele stimuli (Thorsen et al., 2018). De sterkere response op stoornisspecifieke stimuli in OCD patiënten kan mogelijk verklaard worden door top-down regulatie vanuit het limbisch systeem (Pessoa & Adolphs, 2010; Thorsen et al., 2018; Vuilleumier, 2005). De OCD-gerelateerde hyperactivatie van het limbisch systeem tijdens symptoomprovocatie en abnormale functionele connectiviteit tussen de fronto-striatale circuits en de LOC zouden hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn (Moreira et al., 2017; Thorsen et al., 2018). Op deze manier kan de LOC mogelijk bijdragen aan de pathofysiologische veranderingen in OCD.

Ondanks dat eerdere studies abnormale activatie in de LOC van OCD patiënten tijdens symptoomprovocatie laten zien is nog weinig onderzoek gedaan naar glutamaat in de LOC van OCD patiënten. De concentratie van glutamaat kan in vivo worden gemeten met behulp van Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) -- een Magnetic Resonance Imaging (MRI) techniek die uitgaat van de magnetische eigenschappen van glutamaat en andere neurometabolieten (Figuur 1C). Eerdere MRS studies bij patiënten met OCD hebben, ten opzichte van gezonde controles, veranderingen in de concentratie van glutamaat in verschillende hersengebieden laten zien (voor reviews, zie (Brennan, Rauch, Jensen, & Pope, 2013; Naaijen,

Lythgoe, Amiri, Buitelaar, & Glennon, 2015). De richting van het effect is echter afhankelijk van de karakteristieken van de patiëntengroep (gemediceerd versus niet- gemediceerd, ziekte duur, etc.).

MRS studies suggereren ook betrokkenheid van, GABA --de primaire inhibitoire neurotransmitter \*bij de pathofysiologie van OCD (Naaijen et al., 2015). Het aantal MRS studies dat onderzoek heeft gedaan naar GABA concentraties is echter beperkt, omdat deze veelal werden uitgevoerd op MRI scanners met een veldsterkte van 3 Tesla of lager waarop de GABA piek in het spectrum slecht te onderscheiden is van de omliggende pieken van andere neurometabolieten. Een ander bijkomend nadeel van voorgaande \*resting-state\* MRS studies is dat het een statisch beeld geeft van de neurometabolietconcentraties, waarbij geen rekening wordt gehouden met de temporele fluctuaties. Functionele MRS (fMRS) is een relatief nieuwe techniek waarbij het wel mogelijk is om de neurometabolietfluctuaties te bepalen (Stanley & Raz, 2018) (Figuur 1A van het onderzoeksprotocol). Door een participant tijdens het scannen een taak te laten uitvoeren kunnen taak geïnduceerde fluctuaties in neurometabolietconcentraties worden gemeten. Tevens is het technisch mogelijk om simultaan de hersenactiviteit tijdens de taak te meten door de fMRS sequentie af te wisselen (interleaven) met een functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) sequentie die gevoelig is voor de \*blood oxygenation level dependent\* (BOLD) respons (Bednarik et al., 2015; Ip et al., 2017; Mangia et al., 2007) (Figuur 1B). Op deze manier kan de relatie bestudeerd worden tussen taak geïnduceerde chemische veranderingen en taak geïnduceerde activatiepatronen (Bednarik et al., 2015; Ip et al., 2017; Mangia et al., 2007). Het provoceren van symptomen door middel van stoornis-specifieke visuele cues tijdens het meten van fluctuaties in neurometabolietconcentraties kan dan ook belangrijke inzichten in de neurochemische achtergrond van symptoomontwikkeling bieden (Figuur 1C). Daarnaast kunnen deze inzichten richting geven aan nieuwe farmacologische interventies om neurotransmitterconcentraties te normaliseren.

Recente fMRS studies in de gezonde populatie richten zich voornamelijk op de visuele cortex vanwege de robuuste stimulus gerelateerde BOLD effecten die daar geobserveerd worden. diezelfde studies laten daarnaast een relatie zien tussen neurotransmitterdynamiek van glutamaat en de BOLD response (Bednarik et al., 2015; Ip et al., 2017; Mangia et al., 2007). Gegeven deze relatie en de bevindingen van de abnormale activatiepatronen in de LOC ten gevolge OCD gerelateerde stimuli, verwachten wij dat het aanbieden van stoornis-relevante visuele stimuli in patiënten met OCD zal leiden tot een grotere toename in glutamaat concentraties alsmede een grotere toename in hersenactiviteit, vergeleken met gezonde controles.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze studie is inzicht te krijgen in de rol van glutamaat in de LOC bij het zien van symptoom opwekkende visuele stimuli in OCD patiënten. Dit wordt onderzocht met behulp van fMRS op een ultrahoge

veldsterkte MRI scanner (7T) waarbij de concentratie van glutamaat in de LOC wordt gemeten en wordt bepaald hoe de concentratie verandert in reactie op het bekijken van stoornis-relevante visuele stimuli in vergelijking met voor leeftijd, geslacht en opleiding gematchte gezonde controles. De vervaardigde fMRS spectra bevatten tevens informatie over de (fluctuerende) concentraties van GABA, de primaire inhibitoire neurotransmitter, en andere neurometabolieten. Een van de secundaire doelen van dit onderzoek is dan ook om de fluctuatie in concentratie van deze neurometabolieten te onderzoeken. Door het vervaardigen van fMRS spectra af te wisselen (interleaven) met echo-planar imaging (EPI) volumes kan simultaan de BOLD respons \* een proxy voor hersenactiviteit \* gemeten worden tijdens het uitvoeren van de taak (Figuur 1B). Het tweede secundaire doel van deze studie is dan ook om symptoomprovocatie-gerelateerde hersenactiviteit in de LOC te meten. Op basis van deze gecombineerde fMRS/fMRI sequentie kan vervolgens ook worden gekeken naar de relatie tussen hersenactiviteit en metaboliëtdynamiek in de LOC tijdens het uitvoeren van de symptoomprovocatietaak.

Daarnaast kan met behulp van deze techniek in combinatie met hoge resolutie structurele anatomische scans en diffusion tensor imaging (DTI), ook gekeken worden naar de relatie tussen neurometaboliëtdynamiek en OCD specifieke structurele karakteristieken.

## Onderzoeksopzet

Bij interesse zal de onderzoeker, na het versturen van de patiënt informatiebrief en na het verstrijken van de bijbehorende bedenktijd, contact opnemen om telefonisch het doel van de studie te bespreken en eventuele vragen van de potentiële deelnemer te beantwoorden. Er zal een informed consent worden gestuurd om toestemming te vragen voor een initiële screening op contra-indicaties voor MRI onderzoek en het verzamelen van demografische informatie (Sociale anamnese). Na succesvolle (pre)screening zullen participanten eenmalig worden uitgenodigd naar het Spinoza Centrum te Amsterdam te komen voor een klinische evaluatie, neuropsychologisch onderzoek en het vervaardigen van de hersenscans (totale duur vijf uur, waarvan één uur scannen). Indien mogelijk zullen deelnemers van een ander lopend onderzoek bij OCD patiënten (NL61982.029.17) worden uitgenodigd ook aan het huidige onderzoek deel te nemen. De klinische schalen en neuropsychologische testen zijn geharmoniseerd over deze beide onderzoeken waardoor de resultaten daarvan kunnen worden uitgewisseld. In dat geval zouden deelnemers langskomen voor het tekenen van informed consent en ondergaan van de scan (totale duur: 75 minuten). Tijdens de klinische evaluatie zullen additionele (screenings) vragenlijsten worden ingevuld/afgenomen die betrekking hebben op de ernst, duur en ontstaan van de OCD symptomen (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale [Y-BOCS], The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale [DY-BOCS] en OCD Age of Onset-vragenlijst). Ook zal er gekeken worden naar de aanwezigheid van mogelijke comorbide psychiatrische stoornissen (Structured Clinical Interview for DSM-5 [SCID-5]), depressie (Hamilton Rating Scale for Depression

[HAM-D]), Tic-stoornis/Gilles de la Tourette (Tic form), angst (Hamilton Rating Scale for Anxiety [HAM-A]) of slaapproblemen (Epworth sleepiness Scale [ESS] en Pittsburgh Sleep Quality index [PSQI]). Daarnaast zullen er additionele vragenlijsten afgenomen worden om verscheidene karakteristieken van de deelnemer in kaart te brengen en eventuele contra-indicaties voor deelname aan het onderzoek uit te sluiten waaronder: mogelijke psychische aandoeningen van eerstegraads familieleden (Family History Form), behandel voorgeschiedenis (Treatment history form) en mogelijke neurologische of ernstige somatische aandoeningen (General Medical history form).

Na succesvolle screening zal het onderzoek worden vervolgd met het neuropsychologisch onderzoek. Drie korte neuropsychologische taken worden afgenomen op papier om de cognitieve functies te bepalen (Montreal Cognitive Screening Assessment [MOCA] en Nederlandse Leesvaardigheidstest voor Volwassenen [NLV]). Vervolgens zullen participanten drie computertaken uitvoeren waarbij wederom gekeken wordt naar cognitieve functies planning en response-inhibitie (Tower of London-taak [TOL], stop signal-taak [SST] en Temporal discounting taak [ICT]). Deze neuropsychiatrische taken worden afgenomen om het cognitief functioneren van de patiënten en gezonde controles te meten (beschrijving sample) en om mee te nemen als covariaat in het statische model. Deelnemers zullen tevens enkele vragenlijsten invullen om te kijken naar: OCD subtype (Obsessive compulsive Inventory [OCI]), aanwezigheid van autisme (Autism Spectrum Questionnaire [ASQ]), jeugdtrauma (Childhood Trauma Questionnaire [CTQ]), Walging (Disgust questionnaire), handvoorkeur (PhenX Hand Dominance index) en insomnia en slaperigheid (Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI] en Epworth Sleepiness Scale [ESS]).

Als laatste onderdeel van de studievizite zullen deelnemers de MRI scans ondergaan. Alle participanten zullen worden geïnstrueerd om minstens twee uur voor de scan geen cafeïne of nicotine tot zich te nemen om zo de meting van neurometabool concentraties niet te verstoren. Participanten worden nogmaals gescreend op mogelijk contra-indicaties voor MRI onderzoek, bijvoorbeeld metaal in het lichaam (zie appendix A). Het scan-onderzoek bestaat uit een T1-gewogen structurele MRI scan, o.a. voor de individuele lokalisatie van de LOC, vervaardiging van de gecombineerde fMRS/fMRI sequentie tijdens het uitvoeren van de symptoomprovocatietask (Figuur 2) en een ultra hoge resolutie DTI scan. De participanten zien tijdens de task foto's van objecten en situaties die zijn uitgekozen om symptomen van OCD uit te lokken. OCD patiënten krijgen stoornis specifieke stimuli te zien die worden gecontrasteerd met neutrale stimuli (gematcht op kleur en contrast) plaatjes (Figuur 2). Deze visuele stimuli zijn eerder gebruikt tijdens een emotieregulatie studie en in het kader van die studie gevalideerd (de Wit et al. 2015). De foto's worden geprojecteerd op een scherm achter de 7T MRI scanner die participanten kunnen zien via een spiegel gemonteerd op de MRI hoofdspool. Onmiddellijk voor en na het uitvoeren van de task zal de participant worden gevraagd hoe ernstig de symptomen op dat moment zijn (op schaal van 0 tot 100, respectievelijk \*heel ontspannen\* tot \*extreem gespannen\*). Om zeker te stellen dat participanten de visuele stimuli

aandachtig bekijken zullen zij geïnstrueerd worden om bij elke foto te reageren middels het indrukken van een knop op een MRI- compatibel buttonbox op getallen die onderin staan afgebeeld. Eventuele oogafwijkingen kunnen worden gecorrigeerd door het dragen van een MRI-compatibele bril. Participanten krijgen de instructie om tijdens het scannen zo stil mogelijk te blijven liggen. Om bewegingsartefacten nog verder te reduceren zal het hoofd worden geïmmobiliseerd middels zachte kussens. Totaal duurt het scanprotocol ongeveer 60 minuten.

## **Inschatting van belasting en risico**

In het kader van dit onderzoek worden bij deelnemers een aantal vragenlijsten afgenomen die betrekking hebben op de ernst van de symptomen van OCD, stemming (depressie en angst) en slaap(problemen). Een deel van deze vragenlijsten kan reeds thuis op papier of online worden ingevuld voordat deelnemers naar het onderzoekscentrum komen. Verder worden er voor het hersenscan-onderzoek een vijftal korte neuropsychologische testjes afgenomen om de cognitieve functies te meten. Het afnemen van deze testen en de vragenlijsten duren bij elkaar ongeveer vier uur.

Het hersenscanonderzoek duurt bij elkaar ook ongeveer 60 minuten. Tijdens dit onderzoek zullen een aantal verschillende scans worden vervaardigd. Bij de meeste scans hoeven deelnemers niets te doen behalve goed stil te blijven liggen. Tijdens een scan voeren deelnemers een symptoomprovocatie taak uit om symptomen van OCD uit te lokken door middel van visuele stimuli gerelateerd aan OCD. Gezonde controles voeren dezelfde taak uit.

Er worden geen gezondheidsrisico's verwacht van deelname aan dit onderzoek. Deze studie houdt geen enkele interventie in. We screenen op mogelijke oorzaken voor schade door het magnetische veld van de MRI-scanner (bijlage A in het onderzoeksprotocol). Als de screening positief is, wordt die bepaalde deelnemer uitgesloten van deelname. Deelnemers kunnen lichte duizeligheid ervaren bij het betreden van de scannerruimte en milde spiertrekkingen tijdens het scannen. Dit is normaal.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1108  
Amsterdam 1081HZ  
NL

# Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1108  
Amsterdam 1081HZ  
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 gediagnosticeerd met OCD (18 \* 70 jaar) volgens de DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2013), met een Y-BOCS score van \* 16.

Leeftijd, geslacht en opleiding gematchte gezonde controle participanten vrij van psychiatrische, neurologische of ernstige somatische aandoeningen.

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

Contra-indicaties voor MRI onderzoek; e.g. metaal in het lichaam, claustrofobie.

Problemen met of kortademigheid bij plat liggen gedurende 60 minuten.

Traumatisch hersenletsel waarbij er sprake was van een contusio cerebri met 1) verlies van bewustzijn voor meer dan 15 minuten en 2) een posttraumatische amnesie van meer dan een uur.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                              |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                                 |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                             |
| Controle:        | Geneesmiddel                                        |
| Doel:            | Behandeling / therapie                              |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 20-09-2018            |
| Aantal proefpersonen:   | 60                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-02-2017         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-11-2019         |
| 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 | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL59569.029.16 |