

Het onderzoeken van serotonine functie door middel van farmacologische MRI (phMRI) in gezonde personen en ecstasy gebruikers

Gepubliceerd: 18-05-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

- Het onderzoeken van het nut van 5-HT phMRI (BOLD-, PWI of ASL phMRI) in het vaststellen van 5-HT neurotoxiciteit in de hersenen vergeleken met SERT SPECT.- Het bepalen welke MRI techniek (BOLD-, PWI of ASL) het beste de 5-HT neurotoxiciteit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33100

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MDMA-MRI

Aandoening

- Overige aandoening
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

herschade, Neurotoxiciteit

Aandoening

Drugsgebruik

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO (VENI)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MDMA, phMRI, Serotonine, SPECT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

BOLD: % verandering in BOLD SI vergeleken met baseline (ROI)

PWI: % verandering in ratio vergeleken met baseline (ROI: rCBV/witte stof rCBV)

ASL: % verandering in CBF vergeleken met baseline (ROI CBF/100 mg weefsel)

SPECT: SERT ratio (striatale ROI binding/binding in het cerebellum)

De vragenlijst "Visual analogue rating scale" (VAS)

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eerdere studies suggereren dat de recreatieve drug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA) schade kan toebrengen aan het serotonerge (5-HT) systeem. Dit blijkt uit een reductie in de dichtheid van serotonine transporters (SERT) gemeten met single photon emission computed tomography (SPECT) in corticale hersengebieden van mannelijke (Semple et al., 1999) en vrouwelijke (Reneman et al., 2001b) ecstasy gebruikers. Deze resultaten zijn echter nog steeds onderwerp van discussie gezien de vermoedelijk lage sensitiviteit van [^{123}I]-CIT SPECT voor SERT in de cortex (Heinz et al, 2000; Ricaurte and McCann 2001; Kish 2002). Recentelijk is echter gebleken dat het mogelijk is om het 5-HT systeem op een niet schadelijke wijze te onderzoeken door middel van MRI. Deze methode heet farmacologische MRI

(phMRI) en is gebaseerd op het meten van hemodynamische veranderingen die optreden na het toedienen van een farmacon die werkt op het 5-HT systeem. Er zijn drie verschillende manieren om hemodynamische veranderingen ten gevolge van een farmacon te meten: door te kijken naar het BOLD (blood oxygenation-level dependent) contrast, perfusion weighted imaging (PWI) en arterial spin labelling (ASL). De betrouwbaarheid van deze technieken in het vaststellen van het 5-HT functioneren is echter nog nooit bepaald of met elkaar vergeleken. Het doel van deze studie is dus om de geschiktheid van BOLD-, PWI en ASL phMRI te bepalen voor het meten van het functioneren van het 5-HT systeem door deze technieken te vergelijken met de 'gouden standaard' SERT (123I *-CIT) SPECT in 10 gezonde proefpersonen en 10 ecstasy gebruikers. Door de verschillende technieken te vergelijken met de SPECT resultaten is het mogelijk om te bepalen welke techniek de beste is. De verwachting is dat 5-HT phMRI belangrijke informatie zal opleveren met betrekking tot de effecten van ecstasy in adolescenten en jongvolwassenen gebruikers van deze stof.

Doel van het onderzoek

- Het onderzoeken van het nut van 5-HT phMRI (BOLD-, PWI of ASL phMRI) in het vaststellen van 5-HT neurotoxiciteit in de hersenen vergeleken met SERT SPECT.
- Het bepalen welke MRI techniek (BOLD-, PWI of ASL) het beste de 5-HT neurotoxiciteit weergeeft in vergelijking met SERT SPECT

Onderzoeksopzet

BOLD-, PWI en ASL 5-HT-phMRI worden uitgevoerd en vergeleken met een SERT SPECT scan als referentiemateriaal (gouden standaard). Eerst wordt een SERT SPECT scan gemaakt. Na een tussenpauze van 2-3 weken wordt de BOLD en ASL 5-HT-phMRI gemeten tijdens een scansessie waarbij een lage dosering van de selectieve serotonine heropnameremmer (SSRI) citalopram zal worden toegediend. In een tweede MRI onderzoek met gadolinium (PWI phMRI) wordt wederom een lage dosering citalopram gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Er worden geen ernstige bijwerkingen verwacht. MRI is een onschadelijke imaging methode. In dit onderzoek zal een lage dosering citalopram (7,5 mg in de loop van 7,5 minuten) worden toegediend tijdens de twee MRI scans. Tijdens de PWI MRI zal tevens een contrastvloeistof worden toegediend. Er zijn geen verwachte risico's verbonden aan deelname in deze studie. Gadobutrol (Gadovist, Bayer) wordt routinematig toegediend tijdens contrastverhoogde MRI scans op Radiologieafdelingen over de hele wereld, ook in gezonde vrijwilligers. Intraveneuze citalopram toediening wordt gebruikt als maat voor 5-HT functioneren door de na toediening verhoogde prolactine secretie te meten (Seifritz et al. 1996; Attenburrow et al. 2001) en is ook gebruikt voor het moduleren van 5-HT tijdens phMRI studies (zie Anderson et al., 2008, McKie 2005

voor reviews). Het is de enige SSRI die ook intraveneus kan worden toegediend. Citalopram infusie gevolgd door orale citalopram blijkt een effectieve en goed controleerbare behandeling te zijn voor zwaar depressieve patiënten, waarbij de combinatie veneus en oraal niet leidt tot een verhoging van de ernst van de bijwerkingen. Meer dan 50% van de patiënten geven aan totaal geen last te hebben van bijwerkingen tijdens chronische behandeling met intraveneuze citalopram in veel hogere doseringen (20-60 mg) dan in deze studie zullen worden toegediend (Svestka et al. 1993a, b; Schöny 1992). Van de patiënten die aangaven last te hebben van bijwerkingen werden trillingen, slaperigheid en draaierigheid door meer dan 10% genoemd (Charbonnier et al. 1987). De meest voorkomende bijwerkingen bij intraveneuze citalopram toediening zijn misselijkheid, hoofdpijn, trillingen en slaperigheid (Bouchard et al. 1997; Baumann et al. 1998; Guelfi et al. 2000). De stralingsblootstelling tijdens de SPECT scan valt in categorie II (intermediate) en wordt regelmatig in het AMC uitgevoerd, ook bij gezonde vrijwilligers. Verder is [¹²³I]*-CIT een radioligand dat regelmatig wordt geproduceerd onder GMP-criteria. Concluderend kan worden gezegd dat de belasting voor de proefpersonen als moderaat aangemerkt kan worden. Dit aangezien de proefpersonen driemaal naar het AMC moeten komen, drie soorten scans moeten ondergaan waarbij ook driemaal een intraveneuze toediening zal plaatsvinden van een radioligand, citalopram of een contrastvloeistof. De risico's verbonden aan dit onderzoek zijn verwaarloosbaar aangezien alle stoffen en technieken geregistreerd zijn en/of routinematig op het AMC worden uitgevoerd, en onder GMP normen worden vervaardigd. De proefpersonen hebben geen directe baat bij deelname aan het onderzoek. Wel zijn er indirecte voordelen aangezien deze studie hopelijk bijdraagt aan de discussie over de vermeende schadelijke gevolgen van ecstasy.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
Nederland

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)

- Mannelijk geslacht
- Tussen de 18 en 30 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige medische aandoening die van invloed zou kunnen zijn op de interpretatie van de resultaten
- Gebruik van (5-HT) medicatie de afgelopen 2 weken
- Overmatig gebruik van alcohol (>21 eenheden/week), cafeïne (meer dan acht kopjes koffie per dag) of sigaretten (meer dan tien sigaretten per dag)
- Contraindicaties voor MRI (bv. osteosynthetisch materiaal, pacemaker, kunstmatige hartkleppen), claustrofobie
- Contraindicaties voor contrastvloeistof: nieraandoeningen (serum creatinine * 110 mmol/L)

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders

Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2009
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
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	NL27513.018.09