

Het visualiseren van dopminerge functie met behulp van farmacologische Magnetic Resonance Imaging bij gezonde proefpersonen en amfetaminegebruikers

Gepubliceerd: 27-10-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

-het bepalen van de bruikbaarheid van DA phMRI (BOLD-, PWI of ASL phMRI) in het vaststellen van DA neurotoxiciteit in de hersenen vergeleken met DAT SPECT.-het bepalen welke MRI techniek (BOLD-, PWI of ASL) het beste de verwachte DA neurotoxiciteit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33348

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MPH-MRI

Aandoening

- Overige aandoening
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

hersenschade, neurotoxiciteit

Aandoening

druggebruik/verslaving

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO (Veni)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amfetamine, dopamine, MRI, SPECT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Task related MRI: task related % verandering in de BOLD en ASL signalen.

Task related phMRI: task related % verandering in BOLD en ASL signalen na een orale methylphenidaat challenge

Steady state phMRI: % verandering in BOLD en ASL signalen na een orale methylphenidate challenge

SPECT: DAT ratio (striatale ROI binding/binding in cerebellum).

Secundaire uitkomstmaten

MRS: N-acetylasparate (NAA)/Creatine (Cr) ratio.

DTI: fractional anisotropy (FA).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amfetamine wordt regelmatig recreatief gebruikt in het party- en clubbingcircuit. Uit eerdere dierstudies is gebleken dat amfetamine en sommige verwante stoffen neurotoxisch kunnen zijn voor dopamine(DA)- en of serotonine(5-HT)- hersencellen. Na toediening van methamfetamine bijvoorbeeld is in dierstudies een langdurige reductie van DA en 5-HT axonale markers in de

hersenen te zien. Bij amfetaminetoediening aan meerkatten neemt de striatale [18 F]fluoro-L-dopa opname af. Studies in ratten laten zien dat chronische amfetamine blootstelling neurotoxiciteit veroorzaakt in de vorm van afname van dopamineconcentraties en DAT (dopamine transporter), alsmede zwelling van de zenuwuiteinden en degeneratie van zenuwuiteinden. Er is maar weinig onderzoek bij mensen gedaan. Tot op heden 1 studie, welke eigen werk betreft waaruit blijkt dat amfetamine gebruik neurotoxisch is voor DA hersencellen. Een deel van de verklaring dat er relatief weinig onderzoek is gedaan naar de effecten op het dopaminesysteem van amfetamine, is dat in vivo beeldvorming (zoals PET en SPECT) relatief duur is en een stralenbelasting met zich meebrengt. Recentelijk is echter gebleken dat het mogelijk is om het DA 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 DA 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 DA 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 DA systeem door deze technieken te vergelijken met de 'gouden standaard' DAT (123FP-CIT) SPECT in 10 gezonde proefpersonen en 10 amfetamine 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 DA phMRI belangrijke informatie zal opleveren met betrekking tot de effecten van amfetamine in adolescentie en jongvolwassene gebruikers van deze stof.

Doel van het onderzoek

- het bepalen van de bruikbaarheid van DA phMRI (BOLD-, PWI of ASL phMRI) in het vaststellen van DA neurotoxiciteit in de hersenen vergeleken met DAT SPECT.
- het bepalen welke MRI techniek (BOLD-, PWI of ASL) het beste de verwachte DA neurotoxiciteit weergeeft in vergelijking met DAT SPECT

Secundair doel:

- het bepalen van de gevoeligheid van andere MRI sequenties die DA-neurotoxiciteit kunnen weergeven (MR spectroscopie en diffusion tensor imaging) in vergelijking met DAT SPECT.

Onderzoekopzet

Taak gerelateerde fMRI, resting state fMRI en ASL based phMRI sequenties zullen uitgevoerd worden en vergeleken met een DAT SPECT scan (gouden standaard). Eerst wordt de DAT SPECT scan gemaakt en na een interval van 1-2 weken een taak

gerelateerde fMRI, gevolgd door een resting state en ASL based fMRI. De resting state en ASL based fMRI kunnen gecombineerd worden in één sessie. Bij beide MRI sessies vindt een orale challenge met methylfenidaat plaats. Tijdens de tweede scan worden ook diffusion tensor imaging (DTI) en MR spectroscopie (MRS) data verworven.

Inschatting van belasting en risico

MRI is een niet-invasieve beeldvormingstechniek. Taak gerelateerde MRI studies worden routinematig uitgevoerd in het AMC, zonder negatieve gevolgen. Wat betreft de éénmalige toediening van methylfenidaat: methylfenidaat is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van ADHD en narcolepsie in volwassenen en kinderen boven de leeftijd van 6 jaar (Novartis RVG 03957). Methylfenidaat (0.5 mg/kg, ongeveer 35 mg) is in voorgaande studies ook oraal toegediend aan gezonde vrijwilligers. De dosis van 0.5 mg/kg werd goed verdragen. Deze dosis kan een toename in de hartfrequentie en de systolische bloeddruk, naast een energiek gevoel en beter gestemd zijn. De stralingsbelasting van de SPECT scan is van categorie II en wordt in het AMC regelmatig toegediend, ook aan gezonde vrijwilligers. [123I]FP-CIT is een geregistreerd radioligand dat onder GMP-criteria gemaakt wordt. Concluderend is de aard van de belasting matig. Vrijwilligers komen drie maal naar het AMC voor drie scans en twee orale toedieningen van methylfenidaat. De risico's zijn verwaarloosbaar, gezien het feit dat alle onderzoeken regelmatig in het AMC zonder problemen plaatsvinden. De deelnemers ondervinden geen direct voordeel van de studie, behalve de bijdragende informatie die de studie zal opleveren aangaande de neurotoxische effecten van amfetaminegebruik.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22660
1100 DD Amsterdam

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 35 jaar. Regelmatig gebruik van amfetamine (meer dan 40 maal in het afgelopen jaar) voor de amfetamine groep

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 (DA) 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

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2009
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	NL28284.018.09