

Neurale basis van cognitieve controle symptomen in schizofrenie

Gepubliceerd: 12-11-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het doel van de geplande studie is om de stoornis in twee subdomeinen van cognitieve controle in schizofrenie te begrijpen: response inhibitie en monitoring. De doelstellingen van het project zijn het gedragsmatig karakteriseren van respons...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38640

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cognitieve controle in schizofrenie

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

schizofrenie psychose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, NWO Rubicon Fellowship

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitieve controle, functionele MRI, magnetische resonantie spectroscopie,

schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In het algemeen zullen onze studie parameters de verschillen zijn tussen patiënten met schizofrenie en gezonde eerstegraads familieleden van schizofrenie patiënten, en gezonde controles. Concreet zijn we geïnteresseerd in groepsverschillen voor de volgende maten en hun relaties met de ernst van de symptomen en arbeidspositie:

1. Prestaties tijdens de search-step taak (efficiëntie van respons inhibitie (TSRT) en veranderingen in reactiesnelheid als functie van trial geschiedenis).
2. Functionele MRI activering in verschillende hersenengebieden.
3. Verschillen in structurele connectiviteit tussen regio's van de hersenen met DTI.
4. Lactaat en GABA niveaus gemeten met behulp van ¹H-MRS en hun correlaties met performance op de search-stap taak.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met schizofrenie hebben problemen met cognitieve controle: de cognitieve vaardigheden die betrokken zijn bij de controle van denken en handelen. Deze problemen zijn bij schizofrenie aanwezig voor het eigenlijk begin van de ziekte en zijn vaak ernstiger dan de beter bekende symptomen, zoals hallucinaties en wanen. Desalniettemin is de huidige medicatie niet in staat deze symptomen te doen verminderen, voornamelijk omdat de door

onderliggende mechanismen achter de stoornis in cognitieve controle slecht worden begrepen.

Een strategie om de aard en etiologie van deze problemen te bestuderen, is het gebruik van gedrags paradigma's die al langer worden gebruikt in studies met dieren waarin onderzocht wordt hoe het brein controle uitoefent over de actie. Door het gebruik van deze paradigma's kunnen we expliciet hypothesen opstellen over de onderliggende dysfunctie van deze vermeende problemen met cognitieve controle. Het zogenaamde *saccadic search step* paradigma biedt een ideaal kader voor dit uitgangspunt. Dit paradigma indexeert iemands vermogen om een geplande beweging te stoppen en aan te passen als er in t directe verleden fouten zijn gemaakt bij deze simpele taak, precies die cognitieve controle functies die aangetast zijn in schizofrenie. De uitgebreide literatuur over neurale de processen die betrokken zijn bij deze taak, met inbegrip van rekenmodellen en neurofysiologische metingen aan apen, maakt het een uniek en krachtig model voor het begrijpen van problemen met cognitieve controle in schizofrenie.

Doel van het onderzoek

Het doel van de geplande studie is om de stoornis in twee subdomeinen van cognitieve controle in schizofrenie te begrijpen: response inhibitie en monitoring. De doelstellingen van het project zijn het gedragsmatig karakteriseren van respons inhibitie en het monitoren van gebreken hierin in schizofrenie patienten, en het onderzoeken van de onderliggende neuronale basis van deze problemen. Concreet zullen we gebruik maken van functionele MRI om mogelijke verschillen in hersenenactiviteit tussen gezonde controles, patienten met schizofrenie en eerstegraads familie van patienten met schizofrenie te begrijpen. Vervolgens zullen we magnetische resonantie spectroscopie (MRS) gebruiken om te onderzoeken of basisniveaus van bepaalde neurotransmitters (specifiek, GABA en lactaat in het striatum) verschillen tussen de drie groepen en of ze individuele verschillen in het nivo van cognitieve controle voorspellen. Door het genereren van inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan verstoorde cognitieve controle bij schizofrenie, kunnen nieuwe mogelijkheden voor gedragsmatige en farmacologische behandeling creëren.

Onderzoekopzet

Een groep van 30 gezonde vrijwilligers, 30 schizofrenie patienten die medicatie gebruiken, en 30 eerstegraads familieleden van patienten met schizofrenie zullen aan verschillende experimenten deelnemen. Alle drie de groepen worden gematcht voor leeftijd, geslacht, en handigheid om zo demografische groepverschillen te minimaliseren die eventuele gevonden verschillen zouden kunnen verklaren. Een uitgebreide diagnostische karakterisering van de patienten en gezonde familieleden zullen reeds zijn voltooid voor alle deelnemers in het kader van een eerdere studie (protocol nummer: 04/003/0, Titel: *GROUP Project*). Deelnemers zal worden gevraagd of zij toestemming

verlenen hun gegevens uit dit al lopende onderzoek te gebruiken, om zo het testen zoveel mogelijk te beperken in de huidige studie en daarmee de overlast voor de deelnemers. Voor elk deelnemer zullen twee MRI-scans van ongeveer 60 minuten en een gedrags-sessie van ongeveer 2 uur plaatsvinden. Deze bezoeken zullen worden georganiseerd in drie afzonderlijke sessies. Alle metingen zullen worden uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum in Utrecht.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek heeft geen directe voordelen voor de proefpersoon. Het onderzoek kan echter wel bijdragen aan de toekomstige behandeling van cognitieve gebreken in schizofrenie. Zoals eerder genoemd, zijn dit soort gebreken aan algemeen kenmerk van schizofrenie, en zijn ze in de praktijk belemmerender voor de patiënt dan de meer bekende symptomen zoals hallucinaties (Green, 1996). In twee eerdere studies hebben we bijvoorbeeld gevonden dat de ernst van deze cognitieve gebreken voorspellend was voor arbeidsparticipatie, terwijl de ernst van traditionele symptomen dat niet was (Thakkar et al, 2011; Thakker et al, 2013). Desondanks verminderen gangbare medicijnen deze gebreken nauwelijks, voornamelijk omdat de onderliggende mechanismen niet goed begrepen worden. Het begrijpen van deze mechanismen kan dus nieuwe ingangen creëren voor gedrags- en medicinale therapieën.

Schizofrenie wordt bijna altijd behandeld door middel van dopamine-antagonisten. Het is bekend dat dit soort medicijnen een effect heeft op het striatum, meetbaar met PET in patiënten met schizofrenie (Kapur et al, 2000). Het begrijpen van de veronderstelde relatie tussen individuele verschillen in rustmetabolisme in het striatum enerzijds, en in cognitieve controle over oogbewegingen anderzijds, kan waardevol zijn voor het ontwikkelen van medicijnen tegen cognitieve gebreken en voor het identificeren welke patiënten baat kunnen hebben van bepaalde medicijnen. Het is verder zo dat de combinatie van cognitieve therapie en medicatie in toenemende mate effectief is in het verminderen van de cognitieve gebreken die gepaard gaan met schizofrenie (McGurk et al, 2007). Het identificeren van specifieke cognitieve gebreken kan daarbij leiden tot effectievere en meer gerichte behandelingsstrategieën. Tenslotte bestaat er bewijs dat niet-psychotische familieleden van schizofreniepatiënten wel degelijk subtiele cognitieve gebreken vertonen (Sitskoorn et al, 2004), wat suggereert dat deze gebreken een indicator kunnen zijn van biologische vatbaarheid voor schizofrenie. Om die reden kan het identificeren van cognitieve gebreken in een stadium voorafgaand aan een formele diagnose helpen bij een vroege behandeling en een betere prognose.

De risico's van dit onderzoek zijn minimaal. Het is mogelijk dat een proefpersoon in een MRI-experiment nerveus of moe wordt, maar de schizofreniepatiënten en hun familieleden in deze studie zullen allemaal al ervaring hebben met MRI door eerdere deelname in een studie genaamd "GROUP Project" (protocolnummer 04-003/0), en zullen dus de procedure kennen en geen kenmerken hebben die ze ongeschikt maakt voor MRI. Verder zullen we alle

deelnemers ervan verzekeren dat ze op welk moment dan ook kunnen pauzeren of hun deelname aan de studie stopzetten. Al met al schatten we de risico's van dit onderzoek in als minimal in relatie tot de mogelijke voordelen in termen van het begrijpen van deze ziekte.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

- 1) Moet tussen de leeftijden van 18-55
- 2) Schizofrenie patiënten: moet een diagnose van schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis hebben
- 3) Schizofrenie patiënten: moet stabiel op medicatie zijn
- 4) Gezonde eerstegraads familielid: moet een eerstegraads familielid met schizofrenie of een schizo-affectieve stoornis hebben
- 5) Wees wilsbekwame, zoals bepaald door de behandelende arts.
- 6) Zorg voor schriftelijke informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Niet-verwijderbare metalen voorwerpen in het hoofd / lichaam
- 2) zwangerschap
- 3) geschiedenis van gesloten of open hoofdletsel met verlies van bewustzijn
- 4) voorgeschiedenis van psychiatrische ziekte (bij gezonde familieleden en deelnemers controle)
- 5) geschiedenis van neurologische ziekte
- 6) het gebruik van psychotrope medicijnen bij gezonde controles en familieleden
- 7) middelenmisbruik of-afhankelijkheid in de voorafgaande 6 maanden (met uitzondering van ni
- 8) claustrofobie
- 9) gezonde vrijwilligers met eerstegraads familielid met schizofrenie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 22-01-2014
Aantal proefpersonen: 90
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-11-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL45920.041.13