

Het leveren van kwantitatieve biologische maten om de ontdekking en ontwikkeling voor nieuwe behandelingen voor sociale en cognitieve tekortkomingen in Alzheimer en schizofrenie.

Gepubliceerd: 15-03-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het globale doel van de studie is het ontwikkelen van een kwantitatieve, biologische aanpak voor het begrijpen en classificeren van de endofenotypes die bijdragen aan neuropsychiatrische ziektes. Op die manier hopen we de ontwikkeling van betere...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Psychiatrische stoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49237

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRISM

Aandoening

- Psychiatrische stoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Schizofrenie and de ziekte van Alzheimer; psychotische stoornis en dementie.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Europese Commissie; via IMI (innovative medicines initiative); Pfizer, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitieve tekortkomingen, fMRI, psychiatrische aandoeningen, sociale tekortkomingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat wordt gebaseerd op de fMRI analyse van de N-back taak: of een hoge of lage mate van sociale terugtrekking in patiënten met AD of SZ gerelateerd is aan verschillen in BOLD-signalen (Blood Oxygen Level Dependent) in hersengebieden die geassocieerd zijn met executieve functies (werkgeheugen) tijdens het uitvoeren van de N-back taak, na gecontroleerd te hebben voor de effecten van normale veroudering. Het hersengebied waar we primair in geïnteresseerd zijn, is de dorsolaterale prefrontale cortex (dlPFC).

Secundaire uitkomstmaten

1. fMRI BOLD-signalen in de voornaamste interessegebieden (key regions of interest; ROIs) tijdens uitvoering van de N-back, Virtual Morris Water Maze, MSID en FEP taken.
2. Hersenactiviteit die geassocieerd is met basale sensorische verwerking, gemeten met behulp van EEG.
3. Gedragstaken, waaronder de Conner's CPT-III, EEfRT, FERT, DSST en de Hinting

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sociale terugtrekking van vrienden, familie en collega*s is een veelvoorkomend kenmerk van zowel schizofrenie (SZ) als de ziekte van Alzheimer (AD) en het is een van de symptomen die erg zwaar is voor familieleden van patiënten. Bovendien is het een van de vroegste tekenen van de ziekte bij deze twee patiëntgroepen (Cullen et al., 2011; Nelis et al., 2011; Reichman & Negron, 2001). Het doel van deze studie is om de biologische substraten vast te stellen die met sociale teruggetrokkenheid samenhangen, en te onderzoeken of deze hetzelfde zijn voor de twee groepen. De studie zal ook onderzoeken of de biologische substraten van sociale terugtrekking gerelateerd zijn aan de verstoorde cognitieve processen die in beide patiëntpopulaties voorkomen. De relatie tussen sociale terugtrekking en cognitie is eerder onderzocht in onderzoek met dieren en mensen. Dierstudies laten zien dat sociale terugtrekking mogelijk gerelateerd is aan fundamentele aspecten van cognitie (Schrijver, Pallier, Brown, & Wurbel, 2004). Bovendien heeft een aantal studies aangetoond dat eenzaamheid bij mensen een risicofactor is voor cognitieve achteruitgang (Gow, Pattie, Whiteman, Whalley, & Deary, 2007; Tilvis et al., 2004; Wilson et al., 2007). Eenzaamheid wordt geassocieerd met amyloïde ophoping, dat op zichzelf een van de meest veelbelovende biomarkers is van AD (Donovan et al., 2016). Gow en collega*s (Gow et al., 2007) onderzochten de cognitieve vermogens van 488 personen van de Lothian Birth Cohort Study, op 11- en 79-jarige leeftijd. Eenzaamheid, sociale steun en woonomstandigheden waren de factoren die het meest consistent geassocieerd waren met aspecten van het cognitief functioneren in ouderen. Om deze reden zullen wij onderzoeken wat de gemeenschappelijke en afwijkende neurobiologische factoren zijn tussen de twee diagnoses. Als er biologische markers worden gevonden voor sociale terugtrekking, zullen we vaststellen of en hoe deze geassocieerd zijn met cognitieve afwijkingen die mogelijk hetzelfde zijn tussen de groepen. De studie is gebaseerd op het *Research Domain Criteria (RDoC)* framework, dat is voorgesteld door de *National Institute of Mental Health (NIMH)* en de aanpassingen en aanbevelingen zoals geformuleerd in het *EU Roadmap for Mental Health in Europe (ROAMER)* voorstel. Deze aanpak probeert gedragsfenotypes te identificeren tussen verschillende psychiatrische condities, en om daarnaast specifieke neurobiologische paden te identificeren die ten grondslag liggen aan deze gedragingen. Deze * op fenotype gebaseerde * benadering is anders dan de momenteel overheersende behandelingsbenadering waarin patiënten met neuropsychiatrische stoornissen gegroepeerd worden in afzonderlijke diagnostische categorieën, zoals *Schizofrenie* en *de ziekte van Alzheimer*, en vervolgens behandeld worden aan de hand van hun diagnose en niet zozeer op

basis van de symptomen die aanwezig zijn. Hoewel deze diagnostische categorieën voldoende zijn voor de algemene klinische behandeling, beschrijven ze niet de onderliggende neurobiologie die de individuele symptomen veroorzaakt. De mogelijkheid om deze symptomen precies te linken aan de onderliggende neurobiologie zal niet alleen de ontwikkeling van betere behandelingen faciliteren, het kan artsen ook helpen om patiënten (en familieleden) de complexiteit en behandeling van hun ziekte beter te laten begrijpen. Het besef dat psychiatrische en neurodegeneratieve aandoeningen meer met elkaar overlappen dan voorheen werd gedacht en dat ze beter kunnen worden beschreven als domeinen van trans-diagnostische kenmerken dan als afzonderlijke categorieën, groeit (Insel & Cuthbert, 2015; Kas, Fernandes, Schalkwyk, & Collier, 2007). Recentelijk zijn de conclusies van het ROAMER project gepubliceerd. Zij hebben 6 prioriteiten opgesteld voor onderzoek naar mentale gezondheid in Europa. Het EU-gefinancierde ROAMER project, dat door meer dan 1000 onderzoekers, patiënten, families en professionals uit Europa is ontwikkeld, heeft vastgesteld dat een focus op de causale mechanismen van psychische stoornissen, het identificeren van factoren die ten grondslag liggen aan multi-morbiditeit, en het uitbreiden van onderzoek op het gebied van individuele stoornissen naar het onderzoeken van meer gemeenschappelijke psychopathologie tussen stoornissen, een van de prioriteiten is. Het doel van deze studie ligt in het verlengde hiervan en is het ontwikkelen van een kwantitatieve, biologische aanpak om gemeenschappelijke symptomen te identificeren die dezelfde biologische basis hebben in patiënten met vroege SZ en waarschijnlijke AD. Als dat inderdaad zo is, dan is het mogelijk dat deze symptomen in andere psychiatrische en neurologische ziektes het gevolg zijn van afwijkingen in dezelfde biologische constructen. Deze hypothese zal direct onderzocht worden in een vervolgonderzoek bij patiënten met een depressieve stoornis, een psychiatrisch ziektebeeld dat ook geassocieerd is met sociale terugtrekking.

Doel van het onderzoek

Het globale doel van de studie is het ontwikkelen van een kwantitatieve, biologische aanpak voor het begrijpen en classificeren van de endofenotypes die bijdragen aan neuropsychiatrische ziektes. Op die manier hopen we de ontwikkeling van betere behandelingen voor schizofrenie en de ziekte van Alzheimer te kunnen versnellen.

Onderzoeksoptzet

Het betreft een exploratieve studie met drie groepen;

Twee patiëntengroepen:

1. Patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD)
2. Patiënten met schizofrenie (SZ)

En daarnaast een controlegroep, die op leeftijd en geslacht gematched wordt met de SZ en AD groepen. Deze groep is toegevoegd aangezien de 2 patiëntengroepen significant verschillen wat betreft leeftijd. Om uit te sluiten dat dit verschil in leeftijd ten grondslag ligt aan gevonden verschillen tussen de twee patiëntengroepen, worden beide patiëntengroepen gematched met gezonde controles.

De patiënten zullen verschillen wat betreft de mate van sociale terugtrekking (hoog versus laag). Voor patiënten betreft het dus een 2 x 2 (diagnostische groep x mate van sociale terugtrekking) factorial group design.

Participanten komen drie keer naar het studiecentrum. De eerste onderzoeksdag betreft een screening, vragenlijsten, taakjes om het gedrag te meten, bloedafname en de installatie van de BeHapp op de telefoon van de participant (optioneel). Op de tweede en derde testdag wordt zowel een fMRI als een EEG afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordelen van studiedeelname zijn gering (op de korte termijn). Participanten dragen bij aan onderzoek dat in de toekomst mogelijk tot nieuwe behandelingen leidt. De risico's zijn echter ook gering; deze beperken zich tot incidenten tijdens de bloedafname, zoals het krijgen van een blauwe plek na de venapunctie. De risico's die geassocieerd zijn met het maken van MRI scans worden tot een minimum beperkt door participanten voorafgaand aan elke scan te screenen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
utrecht 3584xc
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
utrecht 3584xc
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)

1. Getekende en gedateerde geïnformeerde toestemming van patiënt en toestemming van studiepartner (indien hij/zij data aan het onderzoek bijdraagt) voordat studiegerelateerde procedures worden uitgevoerd.
 2. De helft van elke patiëntengroep (AD en SZ) moet een score van ≤ 10 hebben op een deel van de items van de WHODAS-2 (sociale terugtrekking) schaal en de andere helft moet een score hebben van ≥ 11 . Op deze manier worden patiënten gekenmerkt als respectievelijk laag of hoog in sociale terugtrekking.
 3. Sociale terugtrekking wordt niet veroorzaakt door externe omstandigheden (bijv. gebrek aan toegang tot transport, bijv. platteland) of comorbide medische aandoening of invaliditeit (bijv. gehoorverlies, gebrek aan mobiliteit, gelaatsverminking).
 4. Patiënt en studie partner moeten kunnen lezen, schrijven en de taal spreken waarin de psychometrische testen worden aangeboden, met acceptabel visueel en auditief bereik (als nodig gecorrigeerd met MRI compatibel materiaal, bijv. een plastic lens voor visuele correctie).
 5. Patiënten moeten betrouwbaar zijn en voldoende begrip hebben om alle tests en onderzoeken te kunnen doen die door het protocol worden voorgeschreven, en bereid zijn om alle studieprocedures te doorlopen.
 6. Tenzij anders aangegeven is CNS medicatie toegestaan om cognitieve problemen te behandelen ten gevolge van Alzheimer of symptomen van schizofrenie en andere stabiele CNS condities waarvoor zulke medicatie nodig is, op voorwaarde dat de patiënt op een stabiele dosis ingesteld is gedurende tenminste 8 weken voor de start van de studie, en er wordt van hen verwacht dat zij deze behandeling stabiel houden gedurende de studie.
 7. Patiënten moeten een adequaat gehoor hebben (frequentie 1000Hz), met een gehoorverlies die niet groter is dan 40dB tijdens screening door middel van een geautomatiseerd audiometrisch onderzoek.
 8. Patient moet rechtshandig of ambidexter zijn.;Inclusie criteria * Alzheimer deelnemers
1. Mannen en vrouwen van 50-80 (inclusief) jaar oud

2. Vermoedelijk de ziekte van Alzheimer, volgens de criteria van het National Institute on Aging (NIA) en de Alzheimer's Association (AA) (NIA-AA) voor waarschijnlijke Alzheimer,
3. MMSE score van 20-26, inclusief.;Inclusie criteria * schizofrenie deelnemers
1. Patiënten zijn man of vrouw, 18-45 jaar (inclusief) en hebben een vastgestelde diagnose schizofrenie, gebaseerd op de medische geschiedenis.
2. Als de patiënt antipsychotische, anticholinergische of antidepressieve medicatie gebruikt moet de dosering minstens 8 weken stabiel zijn voorafgaand aan de start van de studie.
3. Gebaseerd op de screening MINI, een DSM-4 diagnose van schizofrenie met minstens één bevestigde psychotische episode, maar met een ziekteduur van niet langer dan 15 jaar (sinds de eerste datum dat de klinische diagnose schizofrenie is vastgesteld).;Inclusie criteria * gezonde controle deelnemers
1. Mannen en vrouwen van 18-45 jaar inclusief (leeftijd- en geslacht gematched met de schizofrenie groep) of 50-80 jaar inclusief (leeftijd- en geslacht gematched met de Alzheimer groep).
2. Getekende en gedateerde geïnformeerde toestemming van proefpersoon voordat studie-gerelateerde procedures worden uitgevoerd
3. Proefpersoon moet kunnen lezen, schrijven en de taal spreken waarin de psychometrische testen worden aangeboden, met acceptabel visueel en auditief bereik (als nodig gecorrigeerd met MRI compatibel materiaal, bijv. een plastic lens voor visuele correctie).
4. Proefpersonen moeten betrouwbaar zijn en bereid zijn om alle studie procedures te doorlopen
5. Patiënten moeten een adequaat gehoor hebben (frequentie 1000Hz), met een gehoorverlies die niet groter is dan 40dB tijdens screening door middel van een geautomatiseerd audiometrisch onderzoek.
6. Jongere en oudere gezonde controles zullen * zo veel als mogelijk * geworven worden in dezelfde geografische locaties als die van respectievelijk de schizofrenie en Alzheimer patientgroepen (*matching op postcode*), om de verschillen in objectieve data over sociale betrokkenheid (met behulp van de BeHapp) die het resultaat zijn van woonplaats aan te kunnen pakken. Wervingsstrategieën voor gezonde controle deelnemers zullen zich op de relevante geografische regio's richten. Echter, omdat de BeHapp niet tot het primaire doel behoort, zal de haalbaarheid van dit criterium enkele maanden in het project geëvalueerd worden en kan deze ingetrokken worden.
7. Deelnemer is rechtshandig of ambidexter.
8. Deelnemer scoort ongeveer gemiddeld op de MMSE vragenlijst, gebaseerd op hun leeftijd en aantal jaren educatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria * Alzheimer en Schizofrenie deelnemers;Medisch

1. Significante neurologische ziekte van het centraal zenuwstelsel, anders dan Alzheimer en schizofrenie (bijvoorbeeld andere dementiële beelden, serieuze hersenontsteking, de ziekte van Parkinson, epilepsie) zoals gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt, die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen beïnvloedt van de patiënt om de studiemetingen te doorlopen.

2. Patiënten met een huidige DSM-4 diagnose van Major Depressive Disorder zoals beoordeeld met de MINI en met een QIDS-SR16 score van * 16
3. Patiënten met elke andere huidige primaire psychiatrische diagnose die een interventie nodig heeft anders dan DSM-4 diagnoses van Major Depressive Disorder of schizofrenie zoals beoordeeld met de MINI, die naar het klinische oordeel van de onderzoeker het vermogen van de patiënt beïnvloedt om de studiemetingen te doorlopen.
4. Huidige ernstige of onstabiele klinisch significante systemische ziekte (bijv. hepatische, renale, gastroenterologische, respiratoire, cardiovasculaire, endocrinologische, immunologische, hematologische, of oculaire aandoeningen) die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de patiënt beïnvloedt om de studiemetingen te doorlopen.
5. Geschiedenis van chronisch alcohol- of drugsmisbruik of -afhankelijkheid in de afgelopen 3 jaar.;Medicatie
 1. Deelgenomen aan een onderzoek om ofwel Alzheimer ofwel schizofrenie symptomen te behandelen of heeft onderzoeksmedicatie genomen binnen 90 dagen (of 5x de halfwaardetijd van de onderzoeksmedicatie, welke het langste is). Ook: deelgenomen aan 2 of meer studies met een experimenteel medicijn binnen 5 maanden voorafgaand aan screening.
 2. Huidige indicatie voor antidepressieve of anxiolytische medicatie, tenzij de behandeling stabiel is zoals in de inclusiecriteria is beschreven.
 3. Is naar het oordeel van de onderzoeker medisch niet coöperatief in het beheer van de ziekte.
6. Heeft binnen 6 weken voorafgaand aan de eerste studiemeting een medicijn voorgeschreven gekregen dat het centraal zenuwstelsel beïnvloedt en dat naar het oordeel van de onderzoeker interfereert met het vermogen van de patiënt om de studiemetingen te doorlopen.;Procedureel
 1. Contra-indicaties voor MRI studies, zoals claustrofobie, aanwezigheid van metalen (magnetische) implantaten, zwangerschap of een cardiale pacemaker die niet compatibel is met MRI ;Exclusie criteria * Alzheimer deelnemers
 1. Meerdere infarcten gebaseerd op geschiedenis en/of eerdere imaging resultaten
 2. Een score van 4 of hoger op het 'algemeen Parkinsonism item' van de ESRS-A (alleen relevant voor patiënten die antipsychotica gebruiken).;Exclusie criteria * Schizofrenie deelnemers
 1. Een score van 22 of meer op de som van de 7 PANSS positieve symptomen items. De score van de items op P1 (wanen), P3 (hallucinaties), P6 (achterdocht) en G9 (ongewone gedachteninhoud) voldoet aan de volgende eisen:
 - a. Niet meer dan 2 van de bovengenoemde items hebben een score van 4
 - b. Alle bovengenoemde items scoren minder dan 5
 2. Patiënten die, naar het oordeel van de clinicus, om wat voor reden dan ook een gevaar zijn voor zichzelf
 3. Een score van 4 of hoger op het globale Parkinsonism item van de ESRS-A (alleen van toepassing op schizofreniepatiënten die antipsychotica gebruiken).;Exclusie criteria * Gezonde Controle deelnemers
 1. Huidige of geschiedenis van een As-I psychiatrische aandoening, zoals bepaald met de MINI op de screeningsvisite.
 2. Een score van >5 op de QIDS (wat duidt op een milde of ernstige depressie).
 2. Krijgt momenteel of heeft ooit antidepressieve of anxiolytische medicatie voorgeschreven gekregen, inclusief benzodiazepines (m.u.v. intermitterend gebruik van medicatie zoals zolpidem, zopiclon en eszopiclon, die bijvoorbeeld gebruikt worden voor de behandeling van

terugkerende slaapstoornissen, mits deze niet zijn ingenomen de dag voorafgaand aan een testdag).

3. Significante neurologische of psychiatrische aandoening die het centraal zenuwstelsel aantast, en is geassocieerd met cognitieve problemen of naar het oordeel van de onderzoeker interfereert met het vermogen van de proefpersoon om de studiemetingen te doorlopen.

4. Heeft deelgenomen aan een onderzoek waarin onderzoeksmedicatie is ingenomen binnen 90 dagen (of 5x de halfwaardetijd van de onderzoeksmedicatie, welke het langste is). Ook: deelgenomen aan 2 of meer studies met een experimenteel medicijn binnen 5 maanden voorafgaand aan screening.

5. Heeft binnen 6 weken voorafgaand aan de eerste studiemeting een medicijn voorgeschreven gekregen dat het centraal zenuwstelsel beïnvloedt en dat naar het oordeel van de onderzoeker interfereert met het vermogen van de patiënt om de studiemetingen te doorlopen.

6. Huidige ernstige of onstabiele klinisch significante systemische ziekte (bijv. hepatische, renale, gastroenterologische, respiratoire, cardiovasculaire, endocrinologische, immunologische, hematologische, of oculaire aandoeningen) die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon beïnvloedt om de studiemetingen te doorlopen.

7. Contra-indicaties voor MRI studies, zoals claustrofobie, aanwezigheid van metalen (magnetische) implantaten, zwangerschap of een cardiale pacemaker die niet compatibel is met MRI of andere contra-indicaties door lokale voorwaarden.

Onderzoekopzet

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:	02-08-2017
Aantal proefpersonen:	138

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
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	NL59359.041.16