

Verbeter de diagnose van psychische stoornis van autoimmune oorsprong

Gepubliceerd: 22-06-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de seroprevalentie vast te stellen van auto-antistoffen tegen membraan-eiwitten (NMDA-r, AMPA-r, GABAB-r and VGKC-complex, LGI-1 and Caspr-2) in patiënten met een stabiele psychotische aandoening en verschillen waar...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53058

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PSYANTIL (psychose antilichamen)

Aandoening

- Psychiatrische stoornissen NEG

Synoniemen aandoening

autoimmuuniteit, psychose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: ZonMw toegekend aan Dr. Martinez (nr.40_41200-98-9257), Hersenstichting Onderzoek (co-financier)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: auto-immuniteit, neuronale oppervlakte-eiwitten, Psychose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze studie is de prevalentie van antistoffen tegen verschillende neuronale antigenen in het bloed en/of hersenvocht, NMDA-r, AMPA-r, GABAB-r, LGI1 en CASPR2, in patiënten met early onset psychose met of zonder auto-immuun encefalitis, eurocognitieve functies, psychopathologie, met inbegrip van psychose.

Secundaire uitkomstmaten

- a) Voorspelling van de aanwezigheid van auto-antistoffen op basis van de klinische symptomen (door vergelijking van klinische cognitieve en neurologische karakteristieken van patiënten met psychose met of zonder een onderliggende auto-immuniteit).
- b) Identificatie van effector functies van auto-antistoffen (in vitro experimenten). Trachten de effector functies te correleren met de klinische karakteristieken.
- c) Analyse van de integriteit van BBB op een descriptieve manier en te correleren met de klinische karakteristieken en de aanwezigheid van auto-antistoffen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psychotische syndromen, zoals schizofrenie en bipolaire stoornis, zijn ernstige aandoeningen omdat ze grote gevolgen hebben voor de gezondheid en het dagelijkse leven van patiënten en hun families. Ongeveer 1% van de bevolking heeft een ernstige psychotische stoornis en deze begint vaak tussen 15 en 35 jaar. Behandelingsmethoden zijn beperkt en praktisch gericht op het minimaliseren van de symptomen zonder dat de oorzaak van de ziekte wordt aangepakt. Een belangrijke oorzaak van deze situatie is dat we nog steeds weinig begrijpen hoe psychotische syndromen ontstaan. Daarbij hebben we het vermoeden dat het in werkelijkheid een manifestatie is van meerdere verschillende ziekteprocessen. Wij geloven dat we nu één van deze ziekteprocessen op het spoor zijn en dat dit gunstige gevolgen zou kunnen hebben voor de behandeling, omdat onlangs is aangetoond dat antistoffen tegen eiwitten in neuronale hersenmembranen een auto-immuunziekte veroorzaken. Patiënten met deze ziekte kunnen ernstige psychiatrische en neurologische symptomen hebben. Wij en anderen hebben gezien dat daarbij neurologische symptomen ook afwezig kunnen zijn. Wij veronderstellen derhalve dat een gedeelte van de patiënten met een psychotische aandoening een auto-immuunziekte heeft en dat dit goed te behandelen zou moeten zijn net als andere auto-immuunziekten.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de seroprevalentie vast te stellen van auto-antistoffen tegen membraaneiwitten (NMDA-r, AMPA-r, GABAB-r and VGKC-complex, LGI-1 and Caspr-2) in patiënten met een stabiele psychotische aandoening en verschillen waar te nemen in het spectrum van neuropsychiatrische symptomen tussen patiënten met verschillende auto-immuunantistoffen. Tevens zullen, voorzover mogelijk, patiënten worden geïnccludeerd die een periode van acute psychose doormaken omdat verwacht wordt dat tijdens deze periode autoantistoffen verhoogd zijn in het bloed. Het is ook mogelijk dat alleen tijdens acute psychose antistoffen aantoonbaar zijn in het bloed.

Vervolgens zullen wij de pathofysiologische mechanismen onderzoeken hoe deze auto-antistoffen de neuronale functie kunnen aantasten door het effect van monoclonale antistoffen op neurotransmitterreceptoren/ionkanalen te onderzoeken op celcultuursystemen in vitro.

Omdat dysfunctie van de Bloed Hersen Barrière (BBB) mogelijk een rol speelt in de pathologie zal de functie van de BBB worden onderzocht door de verdeling te analyseren van verschillende eiwitten tussen bloed en hersenvocht.

Onderzoeksopzet

Dit is een cross-sectionele, beschrijvende observatie studie waarin de prevalentie van antistoffen bepaald en gecorreleerd wordt met cognitieve, psychopathologische en neurologische profielen in psychose. Voornamelijk early onset patiënten met psychose zullen aan het onderzoek deelnemen. Patiënten zullen bloed en hersenvocht doneren en diverse psychologische tests ondergaan.

Het onderzoek bestaat uit één of twee patiëntenbezoeken en iedere procedure zal in het azM worden ontwikkeld in het kader van een monocenter studie. Patiënten krijgen een individuele code toegewezen die gebruikt zal worden om de klinische gegevens op te slaan en ook als label voor het testen van serum en hersenvloeistof. De correlatiestudies (antistoffen versus psychiatrische en neurologische profielen) zullen geblindeerd door een arts worden uitgevoerd.

We streven naar het vaststellen van verschillen in het spectrum van neuropsychiatrische symptomen tussen patiënten met en zonder auto-immuun antistoffen tegen NMDA-r, AMPA-r, GABAB-r, LGI1 and Caspr-2 (zie sectie 8, Methods).

We zullen B-cellen uit het bloed van geselecteerde patiënten (met auto-antilichamen, zie hierboven) isoleren en we zullen auto-antilichaam genen kloneren om relatief grote hoeveelheden monoclonale antilichamen te produceren (zie sectie 8, Methods). Deze auto-antilichamen zullen gebruikt worden bij in vitro experimenten, waarin receptoren tot expressie worden gebracht met behulp van celculturen, om effectorfunctie van deze auto-antilichamen te bestuderen en te correleren met de klinische karakteristieken.

De integriteit van de bloedhersenbarrière (BBB) van de patiënten zal ook bestudeerd worden op basis van de niveau*s van valide eiwitten als albumine en immunoglobulines in het bloed en in het CSF (zie sectie 8.1.2 Secondary study parameters/endpoints).

Inschatting van belasting en risico

Geen ernstige bijwerkingen worden voorzien. De neuropsychologische testen en vragenlijsten zijn niet-invasief. Verzameling van bloed en een enkele CSF extractie zijn milde en laag-risico procedures. De bloedafname heeft een klein risico van een bloeditstorting (hematoom). Een ruggenprik voor de afname van hersenvocht heeft slechts zeer geringe risico*s voor de patiënt. Bij het gebruik van de huidige atraumatische naalden komt een onderdruk (waardoor soms ernstige hoofdpijn kan ontstaan) na de afname slechts zeer zelden meer voor. Ook de mogelijkheid van bloeddrukdaling als gevolg van een ruggenprik is zeer klein. Na de ruggenprik kan de patiënt, na ongeveer 15 minuten rust, direct naar huis, eventueel zelfstandig met de auto. De gehele studie kan volbracht worden in een of twee bezoeken, wat totaal 4-5 uur bedraagt. Geheel is de aard van de last matig laag. Alle technieken in gebruik zijn geregistreerd voor gebruik en/of routinematig uitgevoerd in het azM. Uitkomstmaten van deze studie zijn zeer relevant voor de diagnose en behandeling van patiënten. Dit onderzoek kan uitsluitend worden uitgevoerd met een groep van patiënten met een psychotische aandoening waar een auto-immuun antistof de oorzaak zou kunnen zijn (*groepsgebondenheid*, artikel 6 CCMO*). In bijzondere mate geldt dit voor de subgroep van wilsonbekwame patiënten gedurende een periode met psychose omdat het niveau van antistoffen dan aanzienlijk hoger zou kunnen zijn dan gedurende stabiele periodes waarin antistof-spiegels ondetecteerbaar laag

zouden kunnen zijn. Dergelijke casussen zouden worden gemist indien de groep van wilsonbekwame patiënten niet zou worden geïncludeerd in het onderzoek. Een aantal gevallen van auto-immuun encefalitis met antistoffen tegen NMDA-receptoren en VGKC complex wijzen reeds in die richting.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Vijverdalseweg 1
Maastricht 6226 NB
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Vijverdalseweg 1
Maastricht 6226 NB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Psychotische stoornis, gedefinieerd als één of meer van de volgende symptomen: hallucinaties, wanen, gedachten-aandoeningen of catatonie (gestandaardiseerde criteria van de CASH)
 - Psychotische stoornis, gedefinieerd als één of meer van de volgende symptomen: hallucinaties, wanen, gedachten-aandoeningen of catatonie (gestandaardiseerde criteria van de CASH)
 - Duur van de ziekte korter dan 5 jaar
 - Ten minste 16 jaar oud
 - In staat om het doel en de details van het onderzoek te begrijpen en om schriftelijke toestemming te verlenen via het informed consent formulier.
- Anderszins, indien een patient een periode doormaakt met acute psychoses - en derhalve wilsonbekwaam is - zal een wettelijke vertegenwoordiger of familielid betrokken worden bij de informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere ernstige ziekte van de hersenen die kan interfereren met de neurocognitieve testen
- Aanwezigheid van andere immuunstoornissen die actief behandeld worden
- Psychose als gevolg van drugsgebruik

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-01-2017

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

CCMO

ID

NL55325.068.15