

Het leveren van kwantitatieve biologische maten om de ontdekking en ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor sociale en cognitieve tekortkomingen in de ziekte van Alzheimer, schizofrenie en depressie te faciliteren: replicatie en generalisatie van de PRISM (Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers) 1 studie

Gepubliceerd: 21-03-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het algemene doel van PRISM is het ontwikkelen van een kwantitatieve, transdiagnostische, neurobiologische benadering voor het verder begrijpen van neuropsychiatrische aandoeningen om de ontdekking en ontwikkeling van betere behandelingen voor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53842

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRISM2

Aandoening

- Psychiatrische stoornissen NEG

Synoniemen aandoening

de ziekte van Alzheimer en depressieve stoornis; psychotische stoornis, dementie en depressie, Schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gregorio Marañón Hospital

Overige ondersteuning: Innovative Medicines Initiative (IMI) 2 Joint Undertaking; under grant agreement number 101034377. The IMI Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research; the pharmaceutical industry association EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations); and Cohen Veterans Bioscience Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: neurobiologie, psychiatrische aandoeningen, sociale terugtrekking, ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Elke doelstelling voor deze klinische studie is gekoppeld aan specifieke eindpunten. Dit zal ons in staat stellen om de onderzoeksdoelstellingen en het algemene doel te bereiken. Namelijk: de reproduceerbaarheid en generaliseerbaarheid aan te tonen van de kwantitatieve biologische parameters in de oorspronkelijke klinische PRISM-studie (protocolnummer ABR59359) die een transdiagnostische relatie hadden met sociale disfunctie.

Replicatie-eindpunten:

1. Repliceren dat functionele DMN-connectiviteit in de rostromediale prefrontale cortex (rmPFC), gemeten met rsfMRI, negatief geassocieerd is met sociaal functioneren bij patiënten met schizofrenie, de ziekte van Alzheimer en gezonde controles. De bijbehorende eindpunten hiervan zijn:

- I. Lagere rsfMRI DMN functionele connectiviteit in de rmPFC voorspelt lagere totaalscores voor sociaal functioneren (SFS) gemeten op dezelfde dag bij patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels.
- II. Lagere rsfMRI DMN functionele connectiviteit in de rmPFC voorspelt lagere De Jong-Gierveld Loneliness Scale (LON) scores gemeten op dezelfde dag bij patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels.
- III. Lagere rsfMRI DMN functionele connectiviteit in de rmPFC voorspelt lagere gemiddelde cumulatieve totale SFS- en LON-scores gemeten op dezelfde dag bij patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels.

2. De associatie tussen zelfrapportage van SFS subschalen en BeHapp metingen van sociaal functioneren repliceren. Bijbehorende eindpunten:

- I. Samengestelde BeHapp-scores correleren met SFS-totaalscores over het volledige bereik van de schaal, onafhankelijk van de diagnostische labels. De samengestelde BeHapp-scores zullen ook worden gecorreleerd met de totaalscores van de De Jong-Gierveld Eenzaamheidsschaal (LON) voor discriminantvaliditeitsdoeleinden.

3. De associatie tussen BeHapp-scores en DTI fractionele anisotropie (FA) in de inferieure frontotemporale fasciculus (IFF) en forceps minor (FM) repliceren.

Bijbehorende eindpunten:

- I. Hoge BeHapp-scores voor sociaal functioneren voorspellen hoge FA-scores in de IFF gemeten op dezelfde dag bij patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels.

II. Hoge BeHapp-scores voor sociaal functioneren voorspellen hoge FA-scores in de FM gemeten op dezelfde dag bij patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels.

4. Het repliceren van de associatie tussen BeHapp-scores en EEG-connectiviteitsindexscore in resting state in de DMN van patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels. Bijbehorende eindpunten:

I. Hoge BeHapp-scores voor sociaal functioneren voorspellen hoge EEG DMN-connectiviteitsindexscores bij patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels.

5. Repliceren dat verminderde connectiviteit als reactie op emotie van gezichten tussen de mPFC en amygdala geassocieerd is met een lager sociaal functioneren bij patiënten met SZ, AD en in HC, onafhankelijk van diagnostische labels. Bijbehorende eindpunten:

I. Verminderde connectiviteit tussen de mPFC en amygdala (gebaseerd op fMRI BOLD als reactie op emotie van gezichten) voorspelt laag sociaal functioneren gemeten met de SFS totaalscore.

Generalisatie eindpunten:

1. Aantonen dat de relatie van relatief lagere DMN-functionele connectiviteit in de rmPFC slechter sociaal functioneren voorspelt in SZ, AD en HC ook van

toepassing is op patiënten met een depressie (MDD). Bijbehorende eindpunten:

I. Lagere rsfMRI DMN functionele connectiviteit in de rmPFC voorspelt lagere totaalscores voor sociaal functioneren (SFS) gemeten op dezelfde dag bij MDD-patiënten.

II. Lagere rsfMRI DMN functionele connectiviteit in de rmPFC voorspelt lagere De Jong-Gierveld Loneliness Scale (LON) scores gemeten op dezelfde dag bij MDD-patiënten.

III. Lagere rsfMRI DMN functionele connectiviteit in de rmPFC voorspelt lagere gemiddelde cumulatieve totale SFS- en LON-scores gemeten op dezelfde dag bij MDD-patiënten.

2. Aantonen dat de bevinding dat hoge BeHapp-scores voor sociaal functioneren een hoge DTI FA voorspelt in de Inferior Frontotemporal Fasciculus (IFF) en forceps minor (FM) in SZ, AD en HC ook van toepassing is op patiënten met MDD.

Bijbehorende eindpunten:

I. Hoge samengestelde BeHapp-scores voorspellen hoge FA-scores in de IFF gemeten op dezelfde dag bij patiënten met MDD.

II. Hoge samengestelde BeHapp-scores voorspellen hoge FA-scores in de FM gemeten op dezelfde dag bij patiënten met MDD.

3. Om aan te tonen dat de bevinding dat hogere BeHapp-scores voor sociaal functioneren een hogere EEG-functionele connectiviteit in rusttoestand in de DMN voorspelt ook van toepassing is op patiënten met MDD. Bijbehorende eindpunten:

I. Hoge BeHapp-scores voor sociaal functioneren voorspellen hoge EEG

DMN-connectiviteitsindexscores bij patiënten met MDD.

4. Aantonen dat verminderde connectiviteit als reactie op emotie van gezichten tussen de mPFC en amygdala geassocieerd is met een lager sociaal functioneren bij patiënten met MDD. Bijbehorende eindpunten:

II. Verminderde connectiviteit tussen de mPFC en amygdala (gebaseerd op fMRI BOLD als reactie op emotie van gezichten) voorspelt een laag sociaal functioneren gemeten met de SFS totaal score.

Ontdekkingsdoelen:

1. Bepalen of spraak gebaseerde eindpunten gemeten met verschillende spraak taken gerelateerd zijn aan sociale disfunctie bij SZ-, AD-, MDD- en HC-deelnemers. De op spraak gebaseerde eindpunten meten verschillende aspecten van cognitief-taalkunde en spraakmotorische functioneren.. Bijbehorende eindpunten:

I. Eindpunten voor sociale disfunctie: Totale SFS, BeHapp-sociabiliteitsscore en LON

2. Bepalen of EEG DMN-connectiviteitsindexscores (in reactie op gezichtsemotie) geassocieerd zijn met sociale disfunctie bij patiënten met SZ, AD, MDD en bij HC-deelnemers, onafhankelijk van diagnostische labels. Bijbehorende eindpunten:

I. Associaties tussen EEG-source en netwerkconnectiviteitsscores als reactie op gezichtsemotie (FEP) en sociale disfunctie op basis van de totale SFS- en de

BeHapp-sociabiliteitsscore.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ontwikkeling van behandelingen voor neuropsychiatrische aandoeningen vormt momenteel een van de grootste uitdagingen voor de volksgezondheid en de farmaceutische industrie. Volgens het rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) over 'Priority Medicines for Europe and the world' (Update Report, 2013) staan neuropsychiatrische aandoeningen op de derde plaats wat betreft mortaliteit in de EU en op de tweede plaats wat betreft ziektelast (hoeveelheid gezondheidsverlies door de aandoening).

De huidige lijst van medicijnen voor de behandeling van neuropsychiatrische stoornissen bevat meer dan 100 stoffen, waarvan de meeste per toeval zijn ontdekt (door serendipiteit) en de werkingsmechanismen elkaar overlappen. Deze stoffen worden beperkt verdragen of de werkzaamheid is onvoldoende, daarbij zijn er nog vele domeinen waar vooralsnog geen goedgekeurde behandeling voor bestaat, dit maakt dat er nog een onvervulde klinische behoefte bestaat. Al sinds de jaren vijftig zijn er zeer weinig nieuwe therapeutische concepten en werkingsmechanismen geïdentificeerd, en zijn er geen nieuwe relevante behandelingsopties ontstaan voor neuropsychiatrische of neurodegeneratieve aandoeningen.

Een reden voor het gebrek aan betekenisvolle vooruitgang kan zijn dat het diagnostische classificatiesysteem van neuropsychiatrische stoornissen (International Classification of Diseases-11 (ICD-11) of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)) dergelijke stoornissen scheidt in niet-overlappende diagnostische categorieën, zoals schizofrenie (SZ), depressie (MDD) of de ziekte van Alzheimer (AD). Deze scheiding is niet gebaseerd op onderliggende etiologieën, maar op kwalitatieve clustering van klinische symptomen. Hoewel deze huidige diagnostische categorieën nuttig zijn en een basis vormen in de dagelijkse klinisch praktijk, houden ze geen rekening met de onderliggende neurobiologie, welk kan leiden tot grote variëteit in symptomen tussen patiënten. De mogelijkheid om symptomen te koppelen aan de onderliggende neurobiologie zou naar verwachting de ontwikkeling van betere (gepersonaliseerde) behandelingen ondersteunen. Het zal eveneens artsen in staat kunnen stellen om hun patiënten een beter begrip te geven van de complexiteit van hun ziekte en hoe zij daar beter mee om kunnen gaan.

Het oorspronkelijke PRISM-project (Psychiatric Ratings Using Intermediate

Stratified Markers), uitgevoerd tussen 2016 en 2020, was bedoeld om te bepalen of vergelijkbare symptomatologieën, waarvan wordt aangenomen dat ze het gevolg zijn van verschillende pathologische processen, met elkaar zijn geassocieerd door middel van kwantitatieve parameters. Het PRISM-project selecteerde sociale disfunctie als het 'symptoom' van interesse. AD en SZ, twee aandoeningen van verschillende oorsprong (de ene is neurodegeneratief, de andere een ontwikkelingsstoornis) en met een ander leeftijdsprofiel, maar beide gedeeltelijk gekenmerkt door sociale disfunctie, werden gebruikt als de prototype stoornissen. Het kiezen van sociale disfunctie als het transnosologische domein voor PRISM werd gemotiveerd door het feit dat dit een grote belasting vormt voor patiënten en hun families, en dit gebied heeft nog geen goedgekeurde klinische interventie heeft.

Zoals verwacht heeft PRISM een breed scala aan interessante nieuwe gegevens en inzichten gegenereerd, waaronder verbanden tussen sociale disfunctie en functionele integriteit van het Default Mode Network (DMN). Het DMN is een netwerk van hersengebieden, gekenmerkt door een hoge functionele connectiviteit, die over het algemeen een hogere activiteit vertoont tijdens rust dan tijdens het uitvoeren van taken. De verfijnde PRISM 2-testbatterij zal alleen de meest relevante metingen/taken bevatten om te testen op de reproduceerbaarheid en generaliseerbaarheid van de associaties tussen sociale disfunctie en DMN-integriteit, waaronder functional magnetic resonance imaging (fMRI), elektro-encefalografie (EEG)), diffusion tensor imaging & resting state fMRI (RS-fMRI)), evenals metingen voor sociale disfunctie (Social Functioning Scale (SFS) score en BeHapp-smartphone gegevens). Deze verfijnde en geoptimaliseerde testbatterij zal worden ingezet bij SZ/AD-patiënten en bij op leeftijd afgestemde gezonde controles. Om de generaliseerbaarheid en dus de transdiagnostische bruikbaarheid van sociale disfunctie-DMN associaties verder te bevestigen, zullen we MDD-patiënten aan onze steekproef toevoegen, gezien de hoge sociale disfunctie die in deze patiëntenpopulatie is gedocumenteerd en die eerder onderzoek in verband heeft gebracht met veranderde DMN-integriteit. Naast het bepalen van de mate van reproduceerbaarheid en generaliseerbaarheid van de geïdentificeerde kwantitatieve, transdiagnostische, biologische parameters die significante relaties hebben met sociale disfunctie, wordt er in PRISM 2 ook nieuwe biomarkers onderzocht. Het is algemeen bekend dat er een neurobiologische basis is voor SZ, MDD en AZ die aanwezig is op DNA-, RNA- en epigenoom niveau (Khavari & Cairns, 2020; Lozupone et al., 2019; Qazi et al., 2018; Smigielski et al., 2020). Daarom zal er een bloedafname plaatsvinden, zodat biologische en epigenetische biomarkers exploratief onderzocht kunnen worden. Analyse van perifere bloedmonsters met daaropvolgende transcriptoom- en proteoomprofilering kan eveneens helpen bij de ontdekking van nieuwe biomarkers voor sociaal functioneren en daarmee mogelijke nieuwe therapeutische doelen identificeren. Daarnaast wordt er in gesproken taal gezocht naar meetbare biomarkers, die verschillende aspecten van cognitieve gezondheid en sociale vaardigheden weerspiegelen.

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van PRISM is het ontwikkelen van een kwantitatieve, transdiagnostische, neurobiologische benadering voor het verder begrijpen van neuropsychiatrische aandoeningen om de ontdekking en ontwikkeling van betere behandelingen voor patiënten met deze aandoeningen te versnellen.

Het belangrijkste doel van PRISM 2 is om de reproduceerbaarheid en generaliseerbaarheid aan te tonen van de kwantitatieve biologische parameters in de oorspronkelijke klinische PRISM-studie (protocolnummer ABR59359) die een transdiagnostische relatie hadden met sociale disfunctie.

Namelijk,

1. SFS-totale score en rostromediale prefrontale cortex (PFC) activiteit
2. Samengestelde score SFS en BeHapp
3. BeHapp samengestelde score en DTI fractionele anisotropie (FA)
4. BeHapp samengestelde score en EEG
5. SFS en connectiviteit tussen de mediale PFC (mPFC) en amygdala

In de huidige studie zullen we naar dit doel toe werken door een reeks duidelijke doelstellingen te hebben. Doelstellingen worden gedefinieerd als replicatiedoelstellingen, generalisatiedoelstellingen of ontdekkingsdoelstellingen, met duidelijk gedefinieerde eindpunten.

Replicatie doelstellingen:

- Repliceren dat functionele DMN-connectiviteit in de rostromediale prefrontale cortex (rmPFC), gemeten met rsfMRI, negatief geassocieerd is met sociaal functioneren bij patiënten met schizofrenie, de ziekte van Alzheimer en gezonde controles.
- De associatie tussen zelfrapportage van SFS subschalen en BeHapp metingen van sociaal functioneren repliceren.
- De associatie tussen BeHapp-scores en DTI fractionele anisotropie (FA) in de inferieure frontotemporale fasciculus (IFF) en forceps minor (FM) repliceren.
- Het repliceren van de associatie tussen BeHapp-scores en EEG-connectiviteitsindexscore in resting state in de DMN van patiënten met AD, SCZ en in HC, onafhankelijk van hun diagnostische labels.
- Repliceren dat verminderde connectiviteit als reactie op emotie van gezichten tussen de mPFC en amygdala geassocieerd is met een lager sociaal functioneren bij patiënten met SZ, AD en in HC, onafhankelijk van diagnostische labels.

Generalisatie doelstellingen:

1. Aantonen dat de relatie van relatief lagere DMN-functionele connectiviteit in de rmPFC slechter sociaal functioneren voorspelt in SZ, AD en HC ook van toepassing is op patiënten met een depressie (MDD).
2. Aantonen dat de bevinding dat hoge BeHapp-scores voor sociaal functioneren een hoge DTI FA voorspelt in de Inferior Frontotemporal Fasciculus (IFF) en forceps minor (FM) in SZ, AD en HC ook van toepassing is op patiënten met MDD.
3. Om aan te tonen dat de bevinding dat hogere BeHapp-scores voor sociaal functioneren een hogere EEG-functionele connectiviteit in rusttoestand in de DMN voorspelt ook van toepassing is op patiënten met MDD.
4. Aantonen dat verminderde connectiviteit als reactie op emotie van gezichten tussen de mPFC en amygdala geassocieerd is met een lager sociaal functioneren bij patiënten met MDD.

Ontdekkingsdoelen:

1. Bepalen of spraak gebaseerde eindpunten gemeten met verschillende spraak taken gerelateerd zijn aan sociale disfunctie bij SZ-, AD-, MDD- en HC-deelnemers. De op spraak gebaseerde eindpunten meten verschillende aspecten van cognitief-taalkunde en spraakmotorische functioneren.
2. Bepalen of EEG DMN-connectiviteitsindexscores (in reactie op gezichtsemotie) geassocieerd zijn met sociale disfunctie bij patiënten met SZ, AD, MDD en bij HC-deelnemers, onafhankelijk van diagnostische labels.
3. Ontdekken van multimodale biomarkers die sociaal functioneren voorspellen met behulp van datagestuurde machine learning.
4. Populatiesubtypering en de relaties tussen deze subtypes en uitkomsten onderzoeken door toepassing van clustertechnieken.
5. Het bepalen van relaties tussen biomarkers en demografische variabelen die sociaal functioneren voorspellen.
6. Het ontdekken van biomarkers op basis van diagnostische labels en ernst van symptomen.
7. Het ontdekken van biologisch interpreteerbare biotypes van het epigenoom en/of het transcriptoom.
8. Het identificeren van ontsteking biomarkers en biomarkers voor synaptische integriteit en neurodegeneratie-genexpressie in perifere bloedmonsters met behulp van transcriptoom- en proteoomprofieling.
9. Verificatie van geïdentificeerde genen en pathways met behulp van meer gerichte methodes zoals RT-qPCR, massaspectrometrie en immunoassay.
10. Onderzoek naar de correlatie tussen de geïdentificeerde perifere genexpressie en sociaal functioneren bij AD, SZ, MDD en HC.

Onderzoeksopzet

Dit is een naturalistische cross-sectionele studie van vier groepen. Drie patiëntencohorten, 1) patiënten met waarschijnlijke (probable) AD, 2) patiënten met SZ en 3) patiënten met MDD zullen worden bestudeerd, samen met 4) een gezonde controlegroep, die qua leeftijdsverdeling en geslachtsverhouding ongeveer overeenkomt met de SZ, AD, en MDD-groepen.

Ongeveer 40 deelnemers zullen worden gerekruteerd in elk van de AD-, SZ- en MDD-groepen, samen met ongeveer 60 gezonde controles, wat resulteert in een totaal van ongeveer 180 deelnemers.

Doorgaans zullen deelnemers het studiecentrum bezoeken voor een enkele onderzoeksdag. Deze onderzoeksdag omvat een screening, vragenlijstmetingen, gedragstesten, een bloedafname, de optionele installatie van BeHapp op de telefoons van de deelnemers en een korte MRI en EEG sessie.

Allereerst zal er een pre-screening plaatsvinden. Het doel van de e-mailcorrespondentie of het telefoongesprek voorafgaand aan de screening is om het onderzoek te bespreken en vragen van potentiële deelnemers te beantwoorden, en om vast te stellen hoe waarschijnlijk het is dat deelnemers in aanmerking komen (d.w.z. dat ze voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria). Door het uitvoeren van pre-screening via telefoon of e-mail willen we de last voor potentiële deelnemers verminderen, door hen zoveel mogelijk te beletten het

studiecentrum te bezoeken om er vervolgens achter te komen dat ze niet in aanmerking komen voor deelname, bijvoorbeeld het bepalen van voor de hand liggende MRI contra-indicaties, zoals claustrofobie.

Deelnemers kunnen aangeven vermoeid te zijn tijdens de onderzoeksdag of aangeven vanwege beperkingen in hun beschikbaarheid niet in staat te zijn om alle vereiste activiteiten voor een onderzoeksdag te voltooien. In deze gevallen wordt de deelnemer, indien hij dat wenst, uitgenodigd voor een groter aantal onderzoeksdagen (bijvoorbeeld een apart bezoek voor de EEG- en MRI-scan) om alle onderzoeksactiviteiten te voltooien. Het aantal onderzoeksdagen dat nodig is om alle onderzoeksactiviteiten te voltooien, wordt bepaald door de capaciteit van de deelnemer en wordt overgelaten aan het oordeel van de onderzoeker. Alle studieactiviteiten worden bij voorkeur binnen één week uitgevoerd. Geen enkele onderzoeksdag duurt langer dan 6 uur en, voor zover mogelijk, wordt de volgorde van de studie-onderdelen constant gehouden voor alle deelnemers. Voorafgaand aan de studieprocedure zal er een optionele pre-screening plaatsvinden, hetzij online of via de telefoon.

De follow-up, waarbij op afstand gegevens worden verzameld met de BeHapp app, zal maximaal 42 dagen (6 weken) vanaf de screening-/onderzoeksdag duren. Deelnemers die hieraan toestemming verlenen worden aangemoedigd om gedurende ten minste 28 dagen (4 weken) aan de follow-up mee te doen, om zo genoeg gegevens te verzamelen voor een zinvolle analyse. Ze kunnen er echter voor kiezen om elk moment te stoppen met de BeHapp app. In dat geval kunnen ze nog steeds doorgaan met andere aspecten van de studie. Daarom is de maximale duur van het onderzoek, als een deelnemer instemt met de installatie van BeHapp, 42 dagen.

Inschatting van belasting en risico

De potentiële voordelen van deelname aan het onderzoek zijn op korte termijn laag. Deelnemers kunnen waarde hechten om aan onderzoek bij te dragen dat in de toekomst kan leiden tot nieuwe behandelmethoden. De risico's van deelname aan het onderzoek zijn echter ook laag. Er is enig risico verbonden aan de bloedafnameprocedure, zoals blauwe plekken. Risico's verbonden aan MRI-scanning worden geminimaliseerd door de onderzoeksdeelnemers voorafgaand aan elke scan te screenen. Er zijn geen risico's verbonden aan de EEG meting, wel kan het gepaard gaan met enige lichte ongemak van tijdelijke aard.

Contactpersonen

Publiek

Gregorio Marañón Hospital

C. de Ibiza 43
Madrid 28009
ES

Wetenschappelijk

Gregorio Marañón Hospital

C. de Ibiza 43
Madrid 28009
ES

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)

Inclusiecriteria (MDD-, SZ- en AD-populaties)

- De patiënt heeft het informed consent formulier ondertekend (inclusief datum) voordat de studiespecifieke procedures worden uitgevoerd.
- De patiënt dient een betrouwbare onderzoekspartner te hebben met wie hij/zij samenwoont of regelmatig contact mee heeft, die toestemming geeft om deel te nemen aan het onderzoek en onderzoeksgegevens verstrekt (beperkt tot de Neuropsychiatric Inventory voor AD-patiënten en het WHO Disability Assessment Schedule (WHODAS)) voor AD-, SZ- en MDD-patiënten).
- Niet sociaal teruggetrokken door externe omstandigheden (bijv. gebrek aan toegang tot vervoer, landelijke locatie) of comorbide medische stoornis of handicap (bijv. gehoorverlies, gebrek aan mobiliteit, gezichtsmisvorming).
- Patiënt en onderzoekspartner moeten de taal kunnen lezen, schrijven en spreken waarin de metingen worden uitgevoerd.
- Tenzij anders vermeld zijn centraal zenuwstelsel (CZS) medicijnen voor de behandeling van cognitieve problemen als gevolg van AD, symptomen van SZ of

MDD, en andere stabiele CZS-aandoeningen die dergelijke medicatie vereisen toegestaan. Dit is op voorwaarde dat de patiënt gedurende ten minste 8 weken voor aanvang van de studie een stabiel doseringsschema heeft gekregen, en er verwacht wordt dat deze behandeling op een stabiele manier wordt voortgezet tijdens de huidige studie. Ook psychologische behandelingen (bijv. cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke psychotherapie en psychodynamische psychotherapie) zijn toegestaan in dit onderzoek, ongeacht de frequentie en duur, zolang deze behandeling naar verwachting stabiel blijft gedurende de duur van het onderzoek.

- Patiënt is rechtshandig of tweehandig. Bij onduidelijkheid wordt de Edinburgh Handedness Inventory gebruikt om te bepalen of de patiënt links- of rechtshandig is.

Aanvullende inclusiecriteria - AD deelnemers

- Mannen en vrouwen van 50 tot 80 jaar (inclusief).
- Waarschijnlijke (probable) AD, die voldoet aan de criteria van het National Institute on Aging (NIA) en de Alzheimer's Association (AA) (NIA-AA) voor waarschijnlijke (probable) AD
- Mini-Mental State Examination (MMSE) score van 20 tot en met 26 (inclusief).

Aanvullende inclusiecriteria - SZ-deelnemers

- Patiënten zijn man of vrouw, 18-45 jaar (inclusief) met een vastgestelde schizofrenie diagnose volgens de medische geschiedenis.
- Als de patiënt antipsychotica, anticholinergica of antidepressiva gebruikt, moet de dosering stabiel zijn gedurende ten minste 8 weken voorafgaand aan de start van het onderzoek.
- Een DSM-IV-diagnose van SZ met ten minste één bevestigde psychotische episode maar niet langer dan 15 jaar ziekteduur (sinds de eerste datum van de vastgestelde klinische diagnose van SZ). Het heeft echter de voorkeur, en wordt actief aangemoedigd, om patiënten te includeren met een maximale ziekteduur van 10 jaar.

Aanvullende inclusiecriteria - MDD-deelnemers

- Man of vrouw, leeftijd 18-55 jaar, inclusief. Het heeft echter de voorkeur, en wordt actief aangemoedigd, om patiënten van 45 jaar en jonger te includeren.
- Een primaire DSM-IV diagnose van MDD zonder psychotische kenmerken, bevestigd door de medische geschiedenis. Proefpersonen met de diagnose comorbide gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis, paniekstoornis, slapeloosheid of specifieke fobie kunnen worden geïncludeerd.
- Voldoen aan de DSM-IV-criteria voor een huidige depressieve episode.

Aanvullende inclusiecriteria - HC-deelnemers

- Mannen en vrouwen, 18-80 jaar, inclusief (van vergelijkbare leeftijdsverdeling en geslachtsverhouding als de AD-, SZ- en MDD-groepen).
- De deelnemer heeft het informed consent formulier ondertekend (inclusief datum) voordat de studiespecifieke procedures worden uitgevoerd.
- De deelnemer moet de taal waarin psychometrische tests worden afgenomen

kunnen lezen, schrijven en spreken.

- Wordt als betrouwbaar beschouwd en is bereid alle studieprocedures uit te voeren.
- Jongere en oudere gezonde controles zullen, voor zover mogelijk, worden gerekruteerd uit vergelijkbare geografische locaties als die deelnemers in respectievelijk de SZ- en AD-groepen (*zip-code matching*), om verschillen in objectieve gegevens over sociale betrokkenheid aan te pakken (via de BeHapp App) gedreven door woonlocatie.
- Deelnemer is rechtshandig of tweehandig. Bij onduidelijkheid wordt de Edinburgh Handedness Inventory gebruikt om te bepalen of de deelnemer links- of rechtshandig is.
- Deelnemer scoort ongeveer gemiddeld in de MMSE op basis van leeftijd en opleidingsjaren in vergelijking met normatieve gegevens (niet meer dan 1 punt onder het verwachte gemiddelde).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria (MDD-, SZ- en AD-populaties)

Patiënten kunnen niet deelnemen aan het onderzoek als aan een van de volgende exclusiecriteria is voldaan:

- Significante neurologische aandoening die het CZS aantast, anders dan AD, SZ of MDD (bijv. andere vormen van dementie, ernstige infectie van de hersenen, ziekte van Parkinson, epilepsie) zoals gedocumenteerd in het medisch dossier van de patiënt, wat naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kan zijn op het vermogen van de patiënt om de onderzoeks-onderdelen te voltooien.
- Elke andere actuele psychiatrische diagnose, waaronder persoonlijkheidsstoornissen, waarvoor volgens de medische geschiedenis andere interventie nodig is dan voor AD, SZ en MDD en die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kan zijn op het vermogen van de patiënt om de onderzoeks-onderdelen te voltooien.
- Huidige ernstige of instabiele klinisch belangrijke systemische ziekte (bijv. lever-, nier-, gastro-enterologische, respiratoire, cardiovasculaire, endocrinologische, immunologische, hematologische of oculaire aandoeningen) die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kunnen zijn op het vermogen van de patiënt om de onderzoeks-onderdelen te voltooien.
- Geschiedenis van chronisch alcohol- of drugsmisbruik of afhankelijkheid in de afgelopen 3 jaar.
- Heeft deelgenomen aan een onderzoeksstudie om symptomen van AD, SZ of MDD te behandelen of heeft een onderzoeksgeneesmiddel gebruikt in de afgelopen 90 dagen (of 5 keer de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel, welke van beide langer is). Daarnaast als deelnemers binnen 5 maanden voorafgaand aan screening hebben deelgenomen aan twee of meer onderzoeken met een experimenteel geneesmiddel.
- Naar het oordeel van de onderzoeker houdt de deelnemer zich in medisch

opzicht niet aan de behandeling van zijn/haar ziekte.

- Heeft binnen 6 weken voorafgaand aan de studiedag een medicijn voorgeschreven gekregen dat het CZS kan beïnvloeden en dat naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de patiënt om de onderzoeks-onderdelen te voltooien kan beïnvloeden.

- Heeft contra-indicaties voor MRI-onderzoek, waaronder claustrofobie, de aanwezigheid van metalen (ferromagnetische) implantaten, zwangerschap of een pacemaker die niet compatibel is met MRI-scanning.

- De deelnemer vormt, naar de mening van de onderzoeker, waarschijnlijk een gevaar vorm voor zichzelf of voor anderen of wanneer de ernst van de ziekte hen verhindert de studieprocedures af te ronden. Bij hoge suïcidaliteitsscores op de QIDS neemt de onderzoeker contact op met de persoon die de deelnemer naar het onderzoek heeft verwezen.

Aanvullende exclusiecriteria - AD-deelnemers

- Meerdere beroertes op basis van voorgeschiedenis en/of beeldvormingsresultaten

- Een score van 4 of hoger op het globale item Parkinsonisme van de Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS) (alleen relevant voor die patiënten die momenteel antipsychotica gebruiken) .

- QIDS-SR16-score van ≥ 16

Aanvullende exclusiecriteria - SZ-deelnemers

Patiënten worden uitgesloten van het onderzoek als ze aan een van de volgende criteria voldoen:

- Een score van 22 of meer op het totaal van de 7 PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) positieve symptomen factor items. De score van de items P1 (wanen), P3 (hallucinatorisch gedrag), P6 (achterdocht) en G9 (ongebruikelijke gedachten) voldoen aan de volgende eisen:

- Maximaal 2 van bovenstaande items hebben een score van 4.

- Alle van de bovenstaande items scoren minder dan 5.

- Naar het oordeel van de arts/onderzoeker, patiënten die, om welke reden dan ook, als een gevaar voor zichzelf worden beschouwd.

- QIDS-SR16-score van ≥ 16

- Een score van 4 of hoger op het globale item Parkinsonism van de ESRS (alleen relevant voor die SZ-patiënten die momenteel antipsychotica gebruiken).

Aanvullende exclusiecriteria - MDD-deelnemers

- Momenteel ontvangende van of op de wachtlijst voor derdelijnsbehandelingen ; bijvoorbeeld elektroconvulsietherapie (ECT), transcraniële magnetische stimulatie (TMS) of ketaminebehandeling.

Aanvullende exclusiecriteria - HC-deelnemers

- Huidige of voorgeschiedenis van Axis-I psychiatrische stoornis volgens medische geschiedenis tijdens de screening.

- Deelnemer scoort >5 op de QIDS-SR16 (indicatief voor milde of ernstigere depressie)

- Heeft op dit moment antidepressiva of anxiolytische medicatie nodig of heeft het ooit nodig gehad, waaronder benzodiazepines (met uitzondering van het niet-continue gebruik van medicijnen zoals zolpidem, zopiclon en eszopiclon die bijvoorbeeld kunnen worden gebruikt bij de behandeling van tijdelijke slapeloosheid, op voorwaarde dat ze niet de avond voor de studiedag ingenomen worden).
- Een significante neurologische aandoening of psychiatrische aandoening die het CZS aantast en die gepaard gaat met cognitieve stoornissen of naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kan zijn op het vermogen van de patiënt om de onderzoeks-onderdelen te voltooien.
- Heeft deelgenomen aan een onderzoeksstudie met een onderzoeksgeneesmiddel in de afgelopen 90 dagen (of 5 keer de halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel, welke van de twee het langst is). Daarnaast als deelnemers binnen 5 maanden voorafgaand aan screening hebben deelgenomen aan twee of meer onderzoeken met een experimenteel geneesmiddel.
- Heeft binnen 6 weken voorafgaand aan de studiedag een medicijn voorgeschreven gekregen dat het CZS kan beïnvloeden en dat naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de deelnemer om de onderzoeks-onderdelen te voltooien kan beïnvloeden.
- Huidige ernstige of instabiele klinisch belangrijke systemische ziekte (bijv. lever-, nier-, gastro-enterologische, respiratoire, cardiovasculaire, endocrinologische, immunologische, hematologische of oculaire aandoeningen) die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kunnen zijn op het vermogen van de deelnemer om de onderzoeks-onderdelen te voltooien.
- Heeft contra-indicaties voor MRI-onderzoek, waaronder claustrofobie, de aanwezigheid van metalen (ferromagnetische) implantaten, zwangerschap of een pacemaker die niet compatibel is met MRI-scanning.

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:	02-06-2022
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2023
Soort:	Amendement
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	NL79569.029.21