

## **INFORMATIEBRIEF EN TOESTEMMINGSFORMULIER VOOR GEZONDE CONTROLES**

### **DE ROL VAN HET ENDOCANNABINOIDE SYSTEEM IN PSYCHIATRISCHE AANDOENINGEN EN SYMPTOMEN: EEN FARMACOLOGISCHE FMRI STUDIE**

#### **Geachte mijnheer,**

U bent gevraagd om als gezonde controle mee te werken aan een onderzoek van de afdeling Neurologie en Neurochirurgie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Het is voor deelname aan een wetenschappelijk onderzoek een voorwaarde dat u een schriftelijke verklaring geeft waarin u verklaart volledig te zijn ingelicht over de studie en dat u bereid bent om mee te werken. Dit wordt "informed consent" ofwel geïnformeerde toestemming genoemd. De onderzoeker legt u uit wat de opzet is van de studie, wat uw medewerking precies zal inhouden en wat de mogelijke risico's zijn. Ook zal u worden verteld hoe er met de resultaten van het onderzoek wordt omgegaan zodat uw privacy gewaarborgd is. In de nu volgende tekst kunt u nalezen wat deelname aan het onderzoek inhoudt.

#### **1. Waarom willen we dit onderzoek uitvoeren?**

Cannabis ("wiet") is wereldwijd de meest gebruikte drug. De voornaamste werkzame stof is  $\Delta 9$ -THC. Deze stof werkt op het endocannabinoide systeem, een chemisch boodschapper-systeem in de hersenen. Veranderingen in dit endocannabinoide systeem worden ook in verband gebracht met een aantal psychiatrische aandoeningen, zoals schizofrenie en verslaving. Het is belangrijk om te weten hoe dit systeem veranderd is in mensen met een psychiatrische aandoening in vergelijking met gezonde controles, om daardoor meer te weten te komen over deze ziektes. Daarom willen wij uw medewerking vragen aan een onderzoek naar de effecten van  $\Delta 9$ -THC op de hersenen. We zullen in totaal naar 5 verschillende aandoeningen kijken, namelijk schizofrenie, depressie, ADHD, obsessief-compulsieve stoornis en verslaving.

Het gebruik van cannabis veroorzaakt een aantal acute effecten. Zo verminderen bijvoorbeeld de aandacht en het geheugen. Dit zijn functies die door bepaalde systemen in de hersenen geregeld worden. Ook heeft cannabis een effect op systemen in de hersenen die betrokken zijn bij impulsiviteit, beloning en emotie. Met behulp van de beeldvormende techniek MRI (magneetscan) kunnen we deze systemen in de hersenen aantonen. In dit

onderzoek willen we met MRI de effecten van THC op deze verschillende hersensystemen zichtbaar maken.

## **2. Kan ik zonder meer aan het onderzoek deelnemen?**

Voordat het onderzoek begint wordt een medische keuring verricht. Dit duurt ongeveer een uur. Bij deze keuring worden uw psychische toestand en eventuele lichamelijke klachten nauwkeurig in kaart gebracht. Om uw lichamelijke toestand verder te kunnen beoordelen wordt een routine lichamenlijk onderzoek verricht. Er zal urine worden verzameld. In de urine wordt gekeken of u gedurende de afgelopen weken drugs heeft gebruikt. In het geval van een positieve drugstest mag u niet aan het onderzoek deelnemen. Indien u tijdens de afgelopen 3 maanden al eens aan een onderzoek deelgenomen heeft waarbij u medicatie toegediend gekregen heeft, dan mag u ook niet aan dit onderzoek deelnemen.

Om het onderzoek goed uit te kunnen voeren moeten alle deelnemers op iedere onderzoeksdag (het onderzoek bestaat uit twee onderzoeksdagen) in dezelfde conditie verkeren. Indien dit niet het geval is worden de uitkomsten van het onderzoek onbetrouwbaar. We vragen u daarom:

- Twee weken voorafgaand aan de eerste onderzoeksdag tot en met het einde van de studie geen cannabis te gebruiken.
- Twee dagen (48 uur) voorafgaand aan een onderzoeksdag geen alcohol te gebruiken.
- Vier uur voor aanvang van een onderzoeksdag te vasten. Alleen het drinken van water is toegestaan. U krijgt bij aankomst in het UMC Utrecht een ontbijt of lunch aangeboden.
- Op onderzoeksdagen vanaf aankomst in het UMC Utrecht geen koffie, thee, chocolade en/of nicotine te gebruiken.
- Drie weken voorafgaand aan de eerste onderzoeksdag tot aan het afronden van het onderzoek geen medicatie te gebruiken, met uitzondering van paracetamol.

## **3. Hoe ziet het onderzoek eruit?**

In dit onderzoek willen we de veranderingen in het endocannabinoïde systeem in psychiatrische aandoeningen zichtbaar maken. Dit doen we door de acute effecten van  $\Delta^9$ -THC op verschillende hersensystemen te meten bij zowel patiënten als gezonde controles. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de beeldvormende techniek MRI. Dit is een techniek waarbij door middel van een sterk magnetisch veld scans van de hersenen gemaakt kunnen worden. MRI is een veilige en pijnloze techniek. De MRI-scans worden gemaakt op de afdeling Radiologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU).

Het onderzoek bestaat uit drie delen: een oefensessie en twee onderzoeksdagen. Inclusief de screening kost het onderzoek u ongeveer 12 à 13 uur. Indien mogelijk zullen de screening en de oefensessie gecombineerd worden.

<b>Wat</b>	<b>Waar</b>	<b>Duur</b>
Screening	UMC Utrecht	± 1 uur
Oefensessie	UMC Utrecht	± 45 minuten
Onderzoeksdag 1	UMC Utrecht	± 5,5 uur
Onderzoeksdag 2	UMC Utrecht	± 5,5 uur

De periode tussen beide onderzoeksdagen is tenminste twee weken.



### **Oefensessie**

Om u gewend te laten raken aan de omgeving waarin het onderzoek plaatsvindt, is er voorafgaand aan de eerste onderzoeksdag eerst een sessie in de oefenscanner. Deze oefenscanner is een kopie van een echte MRI-scanner. Tijdens de oefensessie leggen we u de computertaken uit die we u op de onderzoeksdagen vragen uit te voeren. Vervolgens neemt u plaats in de oefenscanner en krijgt u uitgebreid de gelegenheid om vertrouwd te raken met de MRI-procedure en de computertaken. Deze oefensessie duurt ongeveer 45 minuten.

### **Onderzoeksdagen**

Enige dagen later start het onderzoek, dat bestaat uit twee onderzoeksdagen. Tijdens één van de onderzoeksdagen krijgt u THC toegediend, tijdens de andere een placebo. Een placebo is een 'niet werkend middel' waar geen werkzaam bestanddeel in zit. Het is qua uiterlijk en smaak precies hetzelfde als het 'echte' middel. De toediening gebeurt in 5 keer, om gedurende het hele experiment evenveel onder invloed te zijn. Zowel de THC als de placebo worden toegediend met behulp van een verdampert door inademing. Iedere deelnemer krijgt zowel het placebo als THC. Noch u, noch de onderzoekers weten op welke

dag u THC of placebo krijgt. Deze informatie kan als dat voor uw gezondheid van belang is, wel opgevraagd worden. Dit wordt een dubbel-blind onderzoek genoemd.

Een onderzoeksdag neemt in totaal ongeveer 5,5 uur in beslag. Hiervan ligt u ongeveer anderhalf uur in de scanner. Als u in de scanner ligt, vragen we u verschillende computertaken uit te voeren.

#### **4. Hoe ziet een onderzoeksdag eruit?**

Beide onderzoeksdagen zien er hetzelfde uit, op beide dagen worden dezelfde handelingen verricht. Het enige verschil is dat u op de ene dag THC krijgt toegediend en op de andere dag een placebo.

Na aankomst in het UMC Utrecht controleren we eerst of er middelen gebruikt zijn die de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden. Dit doen we door de urine te controleren op drugs en alcohol. Wanneer de urine positief blijkt te zijn kunt u helaas niet deelnemen aan het onderzoek. Vervolgens krijgt u van ons een lichte maaltijd geserveerd en wordt het onderzoek nogmaals uitgelegd. Ook wordt er in een ader een katheter (plastic slangetje) ingebracht (vergelijkbaar met een infuus). Deze katheter wordt gebruikt om bloed af te nemen tijdens het onderzoek. Het inbrengen van de naald kan even pijnlijk zijn, maar is niet gevaarlijk. Het afnemen van bloed tijdens het onderzoek via de katheter is niet pijnlijk.

Bij MRI wordt gebruik gemaakt van een sterk magnetisch veld. Daarom wordt u, voordat u plaats neemt in de scanner, gecontroleerd op de aanwezigheid van metalen voorwerpen op uw lichaam, zoals sieraden of sleutels/klein geld in de zakken van uw kleding. Vervolgens neemt u plaats in de scanner. Omdat de scanner een ratelend geluid maakt krijgt u oordopjes in om het geluid te dempen. Tijdens het maken van de scans ligt u op uw rug in een korte tunnel die open is aan beide kanten. Het is belangrijk dat u tijdens het onderzoek stil ligt. Uw hoofd zal daarom gesteund worden door een hoofdband. Aan het hoofdeinde van de tunnel zitten een microfoon en een luidspreker waardoor u tijdens het scannen in direct contact staat met de onderzoekers. Zij houden u via een raam goed in de gaten. Mocht u zich om wat voor reden dan ook ongemakkelijk voelen, dan kunt u dit aangeven door op een alarmknopje te drukken. Er komt dan direct iemand naar u toe.

Het onderzoek bestaat uit vijf sessies. Iedere sessie duurt ongeveer 30 minuten en aan het begin van iedere sessie krijgt u THC of een placebo toegediend. Dit gebeurt met een verdampert, zodat u de THC of placebo inademt. De dosering THC die u inademt is niet heel hoog. De eerste dosis THC is 6 mg en de tweede, derde, vierde en vijfde keer krijgt u 1 mg THC. Ter vergelijking, een gemiddelde Nederlandse joint bevat rond de 28 mg THC. De

eerste 3 toedieningen worden in de scanner gedaan. Na de eerste drie keer dat u THC krijgt wordt u gevraagd één computertaak uit te voeren. Tijdens het uitvoeren van deze taken worden hersenscans gemaakt. Na de hersenscans krijgt u nog twee keer 1 mg THC of placebo buiten de scanner. Er worden nog een aantal computertaken afgenomen, waarbij geen hersenscans gemaakt worden.

Gedurende een onderzoeksdag zullen we regelmatig vragen hoe u zich voelt. Ook vragen we u enkele vragenlijsten in te vullen. Verder wordt gedurende de hele procedure regelmatig de hartactiviteit gemeten. Per onderzoeksdag wordt er negen maal bloed afgenomen, in totaal 40,5 ml.

Als u wilt wordt u na het onderzoek met een taxi naar huis gebracht.

### **5. Wat zijn de voordelen om mee te doen met het onderzoek?**

Voor u zijn er geen directe voordelen als u besluit mee te doen met het onderzoek. Het is een onderzoek naar de achterliggende oorzaken en gevolgen van psychiatrische aandoeningen op het cannabinoid systeem. Het is mogelijk dat als gevolg van dit onderzoek in de toekomst nieuwe medicatie ontwikkeld kan worden. Daarom is het wel van belang dat dit onderzoek gedaan wordt.

### **6. De mogelijke risico's van het onderzoek**

MRI is een techniek die in veel ziekenhuizen gebruikt wordt. Het is een veilige en pijnloze techniek, waarvan geen nadelige gevolgen bekend zijn. Het voor langere tijd stil moeten liggen in de scanner kan wel enigszins oncomfortabel zijn.

THC is de belangrijkste werkzame stof in cannabis. De effecten van de toediening van THC zullen daarom grotendeels hetzelfde zijn als die na gebruik van cannabis. Het voornaamste effect van cannabis is het prettige gevoel dat cannabis veroorzaakt, de "high". Meestal voelt men zich goed, ontspannen, worden kleuren intenser ervaren, wordt muziek intenser beleefd, verandert het gevoel voor ruimte en tijd, slaat de fantasie op hol. Soms kunnen echter ook psychotische symptomen of angst- of paniekgevoelens ontstaan, kunnen concentratie en geheugen verminderen of kan de hartslag versnellen. Al deze symptomen verdwijnen normaal gesproken weer nadat de tijdens het onderzoek toegediende THC is uitgewerkt. Mocht dit niet het geval zijn dan kunt u contact opnemen met één van de onderzoekers (E. van Hell of M. Bossong, zie telefoonnummers onderaan deze brief). De dag na THC-toediening wordt u sowieso gebeld door één van de onderzoekers om te controleren of de effecten van THC helemaal zijn verdwenen.

Hoewel de precieze gevolgen voor mensen met een psychiatrische aandoening niet geheel duidelijk zijn, is het voor patiënten met een dergelijke ziekten raadzaam om het gebruik van cannabis te stoppen of zoveel mogelijk te beperken. Cannabis gebruik is in verband gebracht met een verhoogde kans op zowel psychose als depressie. De onderzoekers willen dan ook op generlei wijze cannabis gebruik stimuleren, en geven aan dat het gebruik van cannabis mogelijk schadelijke gevolgen kan hebben. Dit lijkt in strijd met het verzoek van de onderzoekers aan de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek, maar de onderzoekers achten het risico van eenmalig gebruik bij zorgvuldig geselecteerde proefpersonen en patiënten toelaatbaar in perspectief met de mogelijke opbrengst voor de wetenschap.

Tijdens het gehele onderzoek wordt er in totaal 81 ml bloed afgenomen. Dit is een kleine hoeveelheid. Ter vergelijking, een bloeddonor staat per keer 500 ml bloed af.

## **7. Word ik over de resultaten ingelicht?**

Gegevens die uit het onderzoek naar voren komen en die voor u van belang zijn worden vanzelfsprekend met u besproken. Mochten er tijdens het onderzoek bijkomende bevindingen gedaan worden waarvoor medisch handelen noodzakelijk geacht wordt, dan wordt u hiervan op de hoogte gesteld. Als u dit niet wilt, kunt u niet deelnemen aan het onderzoek.

## **8. Vertrouwelijkheid**

Als u besluit om deel te nemen aan dit onderzoek, wordt u ingeschreven in het UMC Utrecht. In het kader van de uitvoering van het onderzoek verzamelen medewerkers van het onderzoeksteam medische en persoonlijke gegevens van u. Bevoegde mensen zoals de studiomonitor, leden van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en medewerkers van de overheid die verantwoordelijk zijn voor de goedkeuring van geneesmiddelen, hebben toegang tot uw gegevens om te controleren of het onderzoek naar behoren wordt uitgevoerd. Hiervoor geeft u toestemming op het toestemmingsformulier. Onderzoeksgegevens worden gehanteerd met inachtneming van de Wet Bescherming Persoonsgegevens en het privacyreglement van het UMC Utrecht.

Persoonsgegevens die tijdens deze studie worden verzameld, worden vervangen door een codenummer. Alleen dat nummer wordt gebruikt voor studiedocumentatie, in rapporten of publicaties over dit onderzoek. Slechts degene die de sleutel van de code heeft (de

verantwoordelijke onderzoeker) weet wie de persoon achter het codenummer is. De gegevens worden gedurende 15 jaar bewaard.

Lichaamsmaterialen die tijdens deze studie worden verzameld, worden met hetzelfde codenummer opgeslagen. De bloedsamples worden gecodeerd verzonden naar een lab buiten het UMC Utrecht, waar ze geanalyseerd zullen worden. Na afloop van de studie worden de opgeslagen lichaamsmaterialen vernietigd.

Voor dit onderzoek is goedkeuring verkregen van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht na een positief advies van de Medisch Ethische Toetsingscommissie UMC Utrecht. De voor dit onderzoek geldende internationale richtlijnen worden nauwkeurig in acht genomen.

### **9. Kan met de studie gestopt worden?**

Uw deelname aan deze studie is volledig vrijwillig en u kunt zich op ieder moment uit dit onderzoek terugtrekken. De arts verbonden aan dit onderzoek heeft het recht om, ook zonder uw toestemming, deze studie of uw deelname aan deze studie op ieder moment te stoppen. Dit gebeurt alleen om gegronde medische redenen of wanneer u niet in staat bent om zich aan de voorschriften voor het onderzoek te houden.

### **10. Wat moet ik doen om aan het onderzoek deel te nemen?**

Indien u besluit deel te nemen aan het onderzoek, verzoeken wij u bijgesloten verklaring tot deelname aan het onderzoek (= Toestemmingsformulier) te ondertekenen. Uw huisarts of psychiater zal op de hoogte worden gesteld van uw deelname aan deze studie. U ontvangt een kopie van deze informatiebrief en van de door u ondertekende verklaring dat u op vrijwillige basis bereid bent deel te nemen aan deze studie.

### **11. Zijn er nog andere bijzonderheden aan het onderzoek verbonden?**

Het UMC Utrecht heeft, als verrichter (opdrachtgever) van dit onderzoek, een risicoverzekering afgesloten voor proefpersonen die meedoen aan wetenschappelijk onderzoek. Voor meer informatie over de verzekering verwijzen we u naar de bijlage behorend bij deze brief.

Indien u ontevreden bent over de wijze waarop het onderzoek verloopt, dan kunt u uw ongenoegen kenbaar maken aan de onderzoeker of u kunt contact opnemen met het Bureau Patiëntenservice van het UMC (afdeling G 01.720, tel nr: 088-7558850). Verder is er in het UMC Utrecht een onafhankelijke arts die niet bij het onderzoek betrokken is tot wie u zich nu

of later kunt wenden om advies te vragen over het onderzoek. Dit is dr. Jacob Vorstman, tel. 088-7558180.

Over de wetenschappelijke resultaten van het onderzoek wordt u na afloop schriftelijk geïnformeerd. Indien u nog vragen heeft over het onderzoek, dan kunt u altijd één van de onderzoekers om uitleg vragen. Ook wanneer u tijdens het onderzoek op vragen of problemen stuit, kunt u bij hen terecht.

Dit onderzoek wordt gefinancierd door TI Pharma. TI Pharma is een instituut dat is opgezet door de overheid, om wetenschappelijke samenwerking tussen de overheid, universiteiten en farmaceutische bedrijven te bevorderen.

## **12. Word ik voor mijn deelname aan de studie vergoed?**

Indien u het gehele onderzoek afrondt, ontvangt u als vergoeding voor uw bijdrage €250,=. Daarnaast worden uw reiskosten apart vergoed. Als u vrijwillig de studie verlaat, ontvangt u een vergoeding naar verhouding. Indien u door de onderzoekers wordt gevraagd om medische redenen deelname aan het onderzoek te staken, ontvangt u de gehele vergoeding.

Onderzoekers	Bereikbaar via onderstaande telefoonnummers
Drs. E. van Hell	088 – 755 5873
Drs. M.G. Bossong	088 – 755 7950

Geachte heer,

U denkt er over na om mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek waaraan in meer of mindere mate risico's verbonden zijn. In verband met de Wet Medisch wetenschappelijk Onderzoek met mensen treft u hierbij aanvullende informatie aan betreffende de verzekering die in verband met de studie ten behoeve van alle proefpersonen is afgesloten.

Het UMC Utrecht heeft, als verrichter (~~opdrachtgever~~) van dit onderzoek<sup>1)</sup>, een risicoverzekering afgesloten voor proefpersonen die meedoen aan wetenschappelijk onderzoek. De verzekering is afgesloten bij Marketform Limited te Londen onder het polisnummer L070082.

Deze verzekering dekt schade door dood of letsel die het gevolg is van deelname aan het onderzoek, en die zich gedurende de deelname aan het onderzoek openbaart, of binnen vier jaar na beëindiging van de deelname aan het onderzoek. De schade wordt geacht zich te hebben geopenbaard wanneer deze bij de verzekeraar is gemeld.

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam: Marketform Ltd  
Adres: 8, Lloyd's Avenue, London EC3N 3EL, Engeland.

In geval van schade kunt u contact op nemen met de schaderegelaar:

Naam: Van Lanschot Assurantien  
T.a.v.dhr R. van Harten  
Adres: Postbus 1999  
5200 BZ 's-Hertogenbosch  
Telefoon: 073-6924762  
Email: r.vanharten@vanlanschot.com

De verzekering biedt een maximum dekking van € 450.000 per proefpersoon en € 3.500.000 voor het gehele onderzoek, en € 5.000.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever. De dekking van specifieke schades en kosten is verder tot bepaalde bedragen beperkt. Dit is opgenomen in het Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Informatie hierover kunt u vinden op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek: [www.ccmo.nl](http://www.ccmo.nl).

Voor deze verzekering geldt een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt niet:

- schade waarvan op grond van de aard van het onderzoek zeker of nagenoeg zeker was dat deze zich zou voordoen;
- schade door te verwachten risico's zoals beschreven in de Proefpersoneninformatie, tenzij deze ernstiger zijn dan beschreven;

---

<sup>1)</sup> Doorhalen indien niet van toepassing.

- schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan indien u niet aan het onderzoek had deelgenomen;
- schade die het gevolg is van het niet of niet volledig nakomen van aanwijzingen of instructies;
- schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van het onderzoek op u of uw nakomeling;
- bij onderzoek naar bestaande behandelmethoden: schade die het gevolg is van één van deze behandelmethoden;
- bij onderzoek naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van het niet verbeteren of van het verslechteren van deze gezondheidsproblemen.

**DE ROL VAN HET ENDOCANNABINOIDE SYSTEEM IN PSYCHIATRISCHE AANDOENINGEN EN SYMPTOMEN: EEN FARMACOLOGISCHE FMRI STUDIE**

TOESTEMMINGSFORMULIER

Er is mij schriftelijk en mondeling uitgelegd wat het doel en de opzet van deze studie is. Ik heb de tijd gehad om een en ander te overdenken en vragen te kunnen stellen over mijn deelname aan de studie. Ik begrijp dat deelname aan dit onderzoek geheel vrijwillig is en dat ik op elk moment mijn toestemming in kan trekken. Ik weet dat medische gegevens over mij, die van betekenis zijn voor dit onderzoek, gebruikt worden voor wetenschappelijke doeleinden en eventueel gepubliceerd worden. Hiermee ga ik akkoord op voorwaarde dat mijn privacy gewaarborgd wordt.

- Ik geef toestemming dat mijn huisarts op de hoogte wordt gesteld van mijn deelname aan deze studie.
- Ik geef toestemming dat de studiemonitor, medewerkers van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of leden van de medisch-ethische toetsingscommissie inzage kunnen krijgen in mijn medische gegevens en onderzoeksgegevens.
- Ik geef toestemming om in de toekomst eventueel benaderd te worden voor vervolgonderzoek. Ik weet dat ik dan niet verplicht ben om opnieuw mee te doen.
- Ik geef toestemming om mij op de hoogte te stellen van bevindingen die voor mij direct van belang zijn, indien deze in dit onderzoek worden gedaan.

**Ik geef hierbij uit vrije wil toestemming om deel te nemen aan het onderzoek.**

Naam deelnemer: .....

Handtekening: .....Datum: .....

**Ik, ondergetekende, bevestig hierbij dat deze studie zowel mondeling als schriftelijk aan bovengenoemde deelnemer is uitgelegd.**

Naam arts/onderzoeker: .....

Handtekening:..... Datum: .....