

Effecten van de norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine op de balans tussen exploitatie en exploratie

Gepubliceerd: 27-11-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het doel van de studie is het onderzoeken van de effecten van een verhoogd norepinephrine niveau op de balans tussen exploitatie en exploratie. Secundair doel is het farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel van reboxetine in kaart te brengen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31488

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Norepinephrine en exploitatie/exploratie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

normaal onderzoekend gedrag

Aandoening

geen aandoeningen, onderzoek op gezonde vrijwilligers

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: exploitatie, exploratie, locus coeruleus, norepinephrine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn prestatie maten op 3 cognitive taken die zijn ontworpen om exploitatief en exploratief gedrag te onderzoeken.

Secundaire uitkomstmaten

Pharmacodynamiek:

visual analogue scales (Bond & Lader)

pupilgrootte

adaptive tracking

saccadische oogbewegingen

body sway

Pharmacokinetiek:

Cmax van reboxetine

AUC (van nul naar oneindig) van reboxetine

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het dagelijks leven worden mensen vaak geconfronteerd met de keuze tussen

het uitbuiten van bekende situaties (exploitatie), en het zoeken naar nieuwe mogelijkheden die mogelijk gunstiger zijn (exploratie). Een goede balans tussen exploitatie en exploratie is noodzakelijk voor adaptief gedrag, vooral in omgevingen die aan verandering onderhevig zijn. Recentelijk hebben cognitief neurowetenschappers zich bezig gehouden met de vraag hoe de balans tussen exploitatie en exploratie gereguleerd wordt in de hersenen van mensen. De resultaten van cell recording studies in primaten en model simulaties suggereren dat het locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE; noradrenergische) systeem een rol speelt in het reguleren van de exploitatie-exploratie balans. De locus coeruleus (LC) is een kern in de hersenstam die projecties heeft naar vrijwel alle hersengebieden. LC activatie leidt tot het vrijkomen van de neuromodulator norepinephrine (NE) in de projectiegebieden van de LC. Er is overtuigend bewijs dat NE zorgt voor een tijdelijke verhoging van de responsiviteit van neuronen, waardoor de informatieverwerking in deze neuronen gefaciliteerd wordt. Cell recording studies in primaten hebben twee componenten van LC activiteit onderscheiden: de spontane (baseline) activiteit, die de tonische activiteit genoemd wordt, en de kortstondige verhoging van activiteit volgend op een motivationeel relevante stimulus, die de fasische activiteit genoemd wordt. De tonische en fasische LC activiteit interacteren: een gemiddelde tonische activiteit gaat samen met sterke fasische activaties, terwijl een lage of hoge tonische activiteit samengaat met kleine/afwezige fasische activaties. Cell recording studies in primaten hebben ontdekt dat wanneer de LC gemiddelde tonische en sterke fasische LC activiteit vertoont, apen goed presteren op taken waar selectieve aandacht voor nodig is. Deze LC toestand wordt de **phasic mode** genoemd. Wanneer de LC echter een hoge tonische activiteit en kleine/afwezige fasische activaties vertoont, presteren apen slecht op selectieve aandachtstaken. Deze LC toestand wordt de **tonic mode** genoemd. Deze bevindingen hebben geleid tot de hypothese dat de tonische en fasische LC activiteit een complementaire rol hebben in de regulatie van de balans tussen exploitatief en exploratief gedrag. In de **phasic mode** komt NE specifiek vrij in response op relevante stimuli. Dit faciliteert de verwerking van deze stimuli en bevordert dus exploitatie. In de **tonic mode** daarentegen, komt er voortdurend NE vrij. Dit faciliteert de verwerking van alle stimuli, ongeacht hun relevantie voor de huidige taak, en bevordert dus exploratie. Er zijn nog geen empirische studies uitgevoerd die de hypothese over de rol van het LC-NE systeem in de regulatie van de exploitatie-exploratie balans hebben onderzocht in mensen. De voorgestelde studie zal dit doen door middel van een farmacologische manipulatie van het noradrenergische systeem. De selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine zal gebruikt worden. Reboxetine gaat de heropname van NE tegen, waardoor de hoeveelheid actieve NE vergroot wordt. Dit heeft tot gevolg dat het LC-NE systeem in de **tonic mode** zal raken. De hypothese is dat reboxetine een toename in exploratief gedrag zal veroorzaken. Behalve een effect op het noradrenergische systeem heeft reboxetine ook een algemeen effect op de alertheid. Om hiervoor te controleren zal er een controlegroep getest worden die citalopram krijgt toegediend. Citalopram wordt gebruikt als positieve controle omdat dit middel een vergelijkbaar effect op

alertheid heeft als reboxetine, maar geen invloed heeft op het noradrenergische systeem. Citalopram is een serotonine reuptake inhibitor, maar er is geen bewijs dat serotonine een rol speelt in de regulatie van de exploitatie-exploratie balans. Het verschil in exploitatief/exploratief gedrag tussen de reboxetine groep en de citalopram groep zal daarom aan de manipulatie van het noradrenergische systeem kunnen worden toegeschreven. Tenslotte zullen we ook een groep proefpersonen testen die een passieve placebo innemen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is het onderzoeken van de effecten van een verhoogd norepinephrine niveau op de balans tussen exploitatie en exploratie. Secundair doel is het farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel van reboxetine in kaart te brengen.

Onderzoeksopzet

De studie is een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek. Er zullen 3 groepen proefpersonen getest worden, elk bestaande uit 16 proefpersonen. Eén groep neemt eenmalig 4 mg reboxetine in, één groep neemt eenmalig 30 mg citalopram in, en één groep neemt eenmalig een placebo middel in. Reboxetine, citalopram en placebo zullen oraal worden toegediend, in identieke capsules. Proefpersonen zullen deelnemen aan één test-sessie van 6 uur. Het protocol begint met een medische keuring. Op de studiedag zullen de proefpersonen 2 mg granisetron innemen, om eventuele misselijkheid als bijwerking van de citalopram te voorkomen. Een uur na inname van de granisetron zal de reboxetine/citalopram/placebo worden ingenomen (oraal, in capsule vorm). De proefpersonen wachten dan 90 minuten voordat ze beginnen aan 3 cognitieve computer taken die exploitatie/exploratie meten. De 3 taken duren samen ongeveer één uur.

Na het volbrengen van de 3 cognitieve taken zullen de proefpersonen een simpele reactie tijd taak uitvoeren, die ongeveer één minuut duurt. De gemiddelde reactietijd op deze taak geeft een objectieve maat van de alertheid van de proefpersonen.

Op verschillende momenten tijdens de test-sessie zullen de proefpersonen 16 visuele analoog schalen invullen. Deze schalen geven een indicatie van de subjectieve alertheid, kalmte en tevredenheid van de proefpersonen.

Na het uitvoeren van de cognitieve taken blijven de proefpersonen onder toezicht van de arts tot het einde van de 6 uur durende test-sessie. De bloeddruk, pols, ECG zal in regelmatig gemeten worden, alsmede de pupilgrootte, saccadische oogbewegingen, body sway, adaptive tracking, cortisol, ACTH, prolactine, en reboxetine spiegel..

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén groep neemt eenmalig 4 mg reboxetine in. Reboxetine is een selectieve norepinephrine

reuptake inhibitor. Eén groep neemt eenmalig 30 mg citalopram in. Citalopram is een selectieve serotonine reuptake inhibitor. Eén groep neemt eenmalig een placebo middel (lactose) in.

Inschatting van belasting en risico

Risico van reboxetine inname: reboxetine wordt regelmatig voorgeschreven als middel om de symptomen van depressie te verminderen. Het wordt goed verdragen in dosages tot 10 mg per dag, en is vaker gebruikt in wetenschappelijk onderzoek.

Risico van citalopram inname: citalopram wordt regelmatig voorgeschreven als antidepressivum. Het wordt goed verdragen in dosages van 20/60 mg per dag, en is vaker gebruikt in wetenschappelijk onderzoek. Eerdere studies hebben gevonden dat eenmalige citalopram inname geen verstoringe werking heeft op psycho-motorische prestatie (Lader et al., 1986), geen invloed heeft op hartslag en bloeddruk (Penttillä et al., 2001), en geen ernstige bijwerkingen heeft, afgezien van een droge mond en een licht sedatief gevoel (Lader et al., 1986).

Risico van de cognitieve taken: er zijn geen risico's verbonden aan de cognitieve taken, behalve de mogelijkheid van frustratie over slechte prestaties of vermoeidheid.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
Nederland

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 10
2333 CL Leiden
Nederland

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)

Gezonde vrijwilligers tussen de 18 en 25 jaar.

Vrijwilligers zijn in staat tot schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan de studie en tot aanpassing aan de voorschriften van het onderzoek.

Vrijwilligers dienen vloeiend Nederlands te spreken.

Normale of tot-normaal-gecorrigeerde visus.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Klinisch significante abnormale bevindingen bij lichamelijk onderzoek, bloeddruk, pols en ECG bij de keuring.

Klinisch significante (voorgeschiedenis van) psychiatrische aandoeningen.

Klinisch significante (voorgeschiedenis van) interne of neurologische ziekten.

Gebruik van psychotrope geneesmiddelen.

Alcohol- of drugsmisbruik.

Zwangerschap of borstvoeding.

Positieve urinescreen voor drugs.

Klinische significante acute ziekte binnen 7 dagen voorafgaand aan toediening van de studiemedicatie.

Klinische significante (voorgeschiedenis van) voedsel en/of geneesmiddelallergie.

Serologie positief voor hepatitis B surface antigen, hepatitis C antilichamen of HIV antilichamen.

Heeft een experimenteel geneesmiddel genomen of een experimenteel medisch apparaat gebruikt binnen 90 dagen voor de geplande start van de behandeling.

Psychische of emotionele problemen waardoor het informed consent formulier geen waarde heeft of de vrijwilliger niet in staat is te voldoen aan de voorschriften van de studie.

Donatie van 1 of meer units (ongeveer 450 mL) bloed of acuut bloedverlies van een vergelijkbare hoeveelheid binnen 90 dagen voor de geplande start van de behandeling. Blootstelling aan medicijnen, inclusief vrij verkrijgbare medicijnen (exclusief paracetamol), binnen twee weken voorafgaand aan de behandeling.

Vrijwilliger is niet in staat om af te zien van alcoholgebruik van 10 uur *s avonds voor de de studiedag tot het einde van de studiedag.

Vrijwilliger is niet in staat om af te zien van roken van 10 uur *s avonds voor de de studiedag tot het einde van de studiedag.

Vrijwilliger is niet in staat om af te zien van xanthinegebruik van 10 uur *s avonds voor de de studiedag tot het einde van de studiedag.

Vrijwilliger is niet in staat om af te zien van grapefruit gebruik van 14 dagen voor de de studiedag tot het einde van de studiedag.

Vrijwilliger is niet in staat om af te zien van zware lichamelijke inspanning van 24 uur voor de de studiedag tot het einde van de studiedag.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-01-2009
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Citalopram
Generieke naam:	citalopram

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Edronax
Generieke naam:	reboxetine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	kytril
Generieke naam:	granisetron
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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
EudraCT	EUCTR2007-006772-10-NL
CCMO	NL20821.058.08