

Formatie van geheugen onder stress bij mensen - het belang van de Mineralocorticoid-Receptor

Gepubliceerd: 30-09-2011 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Onderzoeksdoel is de rol van de Mineralocorticoid Receptor bij het verwerven en oproepen van herinneringen te onderzoeken, tijdens stressvolle en niet stressvolle condities. In het bijzonder zijn we geïnteresseerd in twee domeinen van geheugen,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35544

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geheugen en de MR

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

geheugen en angststoornissen, stress stoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: NWO Grant "Memory formation under stress: The emerging importance of the brain mineralocorticoid receptor" provided to Prof. Dr. Guillén Fernández (Nijmegen); Prof. Dr. Melly Oitzl (Leiden-Amsterdam) and Prof. Dr. Marian Joëls

(Utrecht;Amsterdam)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angst, cortisol, fMRI, mineralocorticoid receptor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Op het gedragsniveau is de belangrijkste onderzoeksparameter in de ruimtelijke geheugen taak nauwkeurigheid (namelijk hoe goed proefpersonen de juiste locatie voor een bepaald object kunnen herinneren) en de strategie die ze hiervoor gebruiken (dat wil zeggen, automatische stimulus response associatie of uitgewerkte ruimtelijke plattegrondstrategie). Voor angst acquisitie beoordelen we hoe snel en accuraat proefpersonen de relatie tussen specifieke stimuli en gevaar leren, met hulp van huidgeleiding reacties. Op de hersenen niveau, willen we onderzoeken of neurale reactie patronen (gemeten met fMRI) het neurale mechanisme kunnen onthullen, waarmee MR activatie die stress geïnduceerde veranderingen in ruimtelijk geheugen en angst herinneringen veroorzaken.

Secundaire uitkomstmaten

- Baseline niveaus van cortisol (de eerste 3 speeksel monsters worden gebruikt om een **individuele baseline cortisolspiegel per deelnemer te berekenen)
- Veranderingen in de bloeddruk en hartslag
- Veranderingen in resting state connectiviteit als gevolg van stress en inname van een MR-blocker
- Persoonlijkheid en levensgebeurtenissen vragenlijsten: Deze vragenlijsten vragen ten dele voor privé details (zoals misbruik in de vroege jeugd), maar

zijn belangrijk omdat stress, vroege levenservaringen en persoonlijkheidskenmerken enorme effecten hebben op endocriene maten, ontwikkeling van de hersenen en het cognitief functioneren als volwassene.

Hiervoor willen we de volgende vragenlijsten gebruiken:

- State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983).
- Levensbedreigende Events (LTE) (Brugha & Cragg, 1990).
- Verkorte Temperament and Character Inventory (TCI, Cloninger, 1994).
- Trier Inventaris van chronische stress (Trier Inventaris van chronische stress, TICS-LE. Gepubliceerde Engels versie).
- Herinneringen Aan de opvoeding, korte vorm (Embu-s; Arrindell et al., 1999), een vragenlijst op de vroege leven ouderlijke zorg.

- Stemming vragenlijsten:

- Positief Affect negatief affect (PANAS) (Watson et al., 1988).
- State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger et al., 1970) om angst te meten
- Mood Rating Scale (Bond & Lader, 1974), uitgebreid met acht punten om de evaluatie van de studiesituatie te beoordelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Stress en stress-hormonen (bijvoorbeeld glucocorticoïden, GC) hebben grote impact op geheugen, een effect dat van fundamenteel belang is voor het vormen van traumatische herinneringen. In het bijzonder, stress veroorzaakt een verandering naar meer automatische verwerking in plaats van meer diepgaand

verwerking, zoals gerapporteerd in taken voor ruimtelijk (spatieel) geheugen. Deze verandering is afhankelijk van een type GC-receptoren, namelijk de mineralocorticoid receptor (MR), zoals eerder aangetoond bij knaagdieren. Stress heeft ook gevolgen voor het verwerven van angst herinneringen. Er is gesuggereerd dat het opbouwen van angstige herinneringen ook afhankelijk is van de MR. Om deze rol van de MR voor de eerste keer bij mensen te onderzoeken, zullen we geavanceerde taken combineren in een functionele magnetische resonantie imaging (fMRI) omgeving met een gerenommeerde stress-inductie procedure en een farmacologische manipulatie van de MR. Deze experimenten worden gecombineerd door parallelle experimenten bij knaagdieren en plakken van menselijke hersenen, uitgevoerd door medewerkers in Leiden en Utrecht.

Doel van het onderzoek

Onderzoeksdoel is de rol van de Mineralocorticoid Receptor bij het verwerven en oproepen van herinneringen te onderzoeken, tijdens stressvolle en niet stressvolle condities. In het bijzonder zijn we geïnteresseerd in twee domeinen van geheugen, namelijk het ruimtelijk (spatieel) geheugen en angst. Secundaire doelstellingen zijn hersengebieden vast te stellen, die betrokken zijn bij veranderingen van herinneringen onder invloed van stress en de impact van Spironolacton op deze stress-geïnduceerde veranderingen in het patroon van neurale activatie tijdens geheugenvorming en oproep uit het geheugen.

Onderzoeksopzet

Betreft: een dubbel-blind, placebo-gecontroleerde, between-subject studie met gebruik van een full-factorieel design met de factoren stress (stress versus controle), en MR activering (Spironolacton versus placebo). We onderzoeken de effecten van 400 mg Spironolacton op geheugenvorming onder stressvolle en niet stressvolle condities. Zo zullen vier groepen van proefpersonen worden getest: Stress & Spironolacton, Stress & Placebo, Controle & Spironolacton, Controle & Placebo. Het onderzoek zal voor één proefpersoon plaatsvinden in de namiddag op twee opeenvolgende dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De helft van de proefpersonen zullen een licht gewijzigde versie van het Sociaal geëvalueerd Koude Pressure Taak (SECPT, Schwabe, Haddad, & Schachinger, 2008) ondergaan om stress te veroorzaken. De andere helft zal een controle conditie krijgen, bedoeld om geen stress te veroorzaken. Bovendien, de helft van de proefpersonen van de stress-en de niet stress-groep zal een enkele dosis Spironolacton (400 mg tablet) innemen, 90 minuten voordat ze in de fMRI scanner gaan, de andere deelnemers krijgen placebo.

Inschatting van belasting en risico

Gezien de omvangrijke uitsluitingscriteria, de screening procedure, doorlopende

monitoring van de proefpersonen en de ervaringen van collega's in Amsterdam en Hamburg met Spironolacton, verwachten we geen SAE of andere ernstige bijwerkingen. Voor meer informatie verwijzen wij naar de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van Spironolacton.

MRI-metingen betreffen een verwaarloosbaar risico, indien de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen. Niettemin kan de geluidsoverlast en de relatieve beperkte ruimte van de MRI-scanner ongemak veroorzaken bij sommige proefpersonen.

De stress inductie procedure zal waarschijnlijk leiden tot subjectieve onrust van de deelnemers. Dit kan nauwelijks worden vermeden in een onderzoek naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan de effecten van stress op het menselijk geheugen. Om het ongemak zoveel mogelijk te minimaliseren, zullen we gebruik maken van een zeer korte maar effectieve stress-inductie procedure (3 minuten) in vergelijking met andere paradigma's vaak gebruikt.

Verdere ongemak kan veroorzaakt worden door procedures, zoals bloedafname voor screening, het invullen van vragenlijsten over vroege leven bijwerkingen of chronische stress, en de tijd die besteed moet worden aan de studie. Bovendien, om een angstreactie op te roepen, zullen de deelnemers milde elektrische prikkels (bijv. "schokken") krijgen. Deze procedure wordt veel gebruikt bij mensen in de klassieke aversieve conditionering paradigma's, ook in onze vorige studies (CMO protocol nummer 2010/257). De sterkte van de elektrische prikkels wordt individueel voor elke proefpersoon met behulp van een stapgewijze procedure bepaald, zodat de eigenlijke stimulatie ongemakkelijk is, maar niet pijnlijk. De 'algemeen bekende' gevoel het meest gelijkend van de sensatie van de elektrische prikkels is het raken van de weduwnaarsbotje (mediale epicondylus van de humerus). Deze instellingen zijn nodig om het leren van angst te kunnen onderzoeken.

De procedure over de toestemming begint lang genoeg voor de aanvang van studie-gerelateerde procedures om mogelijke proefpersonen de tijd te geven om na te denken over de potentiële voordelen, risico's en mogelijke ongemakken. De deelnemers worden geïnformeerd over het onderzoek wanneer ze gescreend worden (meestal dagen voor de toelating) en het risico bij deelname aan dit onderzoek in totaal kan worden beschouwd als minimaal. De resultaten van deze studie zullen ons een beter geven inzicht in de mechanismen die ten grondslag liggen aan geheugenveranderingen onder invloed van stress. Dit kan weer helpen om beter te begrijpen hoe traumatische herinneringen worden gebouwd en uiteindelijk dieper inzicht geven in fenomenen zoals posttraumatische stress-stoornis, die een enorme last op individuen, hun gezinnen en de gemeenschap als geheel vormen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

P.O.Box 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

P.O.Box 9101
6500 HB Nijmegen
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)

- mannelijke, gezonde vrijwilligers
- leeftijd: 18 tot 35 jaar
- normaal of gecorrigeerd-tot-normaal zicht
- normaal ongecorrigeerd gehoor
- Body mass index tussen 18.5 en 30
- welwillendheid en wilsbekwaamheid om geïnformeerde toestemming te geven en welwillendheid en vermogen om grondslag en inhoud van de studie te begrijpen en welwillendheid en vermogen om te participeren in de studie en te voldoen aan de eisen van de

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Anurie
- Verleden van of huidige behandeling van nierinsufficiëntie of abnormaal excretie functie (of creatinine level > 1.1 mg/dl bij de screening)
- Hyperkalemie (of kaliumspiegel van > 5.0 mEq/L bij de screening)
- In het verleden psychiatrisch behandeld of huidige psychiatrische behandeling
- In het verleden behandeld voor neurologische aandoening of huidige neurologische behandeling
- In het verleden behandeld voor endocrine aandoening of huidige endocrine behandeling
- Geschiedenis van autonoom falen (e.g., vasovagal reflex toeval)
- Geschiedenis van psychotrope medicatie (in het specifiek anti-depressiva)
- Geschiedenis van leverfunctiestoornissen
- Geschiedenis van hart- en vaatziekten
- Hypotensie (Systolisch < 90 / Diastolisch < 60 mmHG)
- Bradycardie / Tachycardie (hartfrequentie < 50 or > 100 in rust)
- Gebruik van medicijnen op regelmatige basis
- Metalen objecten in of aan het lichaam (beugels, pacemaker, metaal delen/splinters, gehoortoestellen)
- Onregelmatige slaap / waak-ritme (bijv. nachtdiensten)
- Claustrofobie
- Gebruik van recreatieve drugs wekelijks of vaker
- roken van meer dan 5 sigaretten per dag
- gemiddeld gebruik van meer dan 3 alcoholische dranken per dag en zelfgerapporteerd onvermogen of ongemak het drinken van alcohol te stoppen 24 uur voorafgaand aan de test
- cafeïne-consumptie 3 uur voor de test
- professionele sport of deelname aan wedstrijden (omdat Spironolacton kan resulteren in een positieve dopingtest)

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	21-02-2012
Aantal proefpersonen:	96
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aldacton
Generieke naam:	Spironolacton
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 19893

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-003493-85-NL
CCMO	NL37819.091.11
OMON	NL-OMON19893