

Het effect van fludrocortison op de emotionele informatieverwerking bij gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 10-02-2012 Laatst bijgewerkt: 30-04-2024

Het onderzoeken van de effecten van een eenmalige dosis fludrocortison, een mineralocorticoid receptor agonist, op de verwerking van emotionele informatie bij gezonde, vrouwelijke vrijwilligers.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fludrocortison en emotionele informatieverwerking

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

depressie, stemmingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antidepressivum, fludrocortison, mineralocorticoid receptor, verwerking emotionele informatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Prestaties op een aantal tests met betrekking tot de emotionale informatie

verwerking, waarbij gemeten wordt:

1. de nauwkeurigheid in de herkenning van gezichtsuitdrukkingen horende bij specifieke emoties;
2. het geheugen voor positieve, respectievelijk negatieve informatie.

Secundaire uitkomstmaten

Trainbaarheid van de aandacht voor positieve en negatieve informatie (positief effect verwacht).

Positieve en negatieve stemming (geen effect verwacht)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) speelt een centrale rol in de regulatie van de stress respons, terwijl de mate van reactiviteit van de HPA-as van persoon tot persoon verschilt (DeRijk, 2009). De stress hormoon cortisol wordt geproduceerd en afgescheiden door de bijnieren en heeft invloed op bijna alle cellen in het menselijk lichaam. Echter, het functioneren van de HPA-as wordt ontregeld door chronische stress, deze deregulatie kan de gevoeligheid voor ziekte vergroten (Sapolsky e.a., 1996, 2000; Lupien e.a.,

2007, 2009). Zo wordt verondersteld dat chronische stress en verstoorde regulatie van de HPA-as betrokken zijn bij het ontstaan en het verloop van depressie (Holsboer, 2000, 1999).

De mineralocorticoid receptor lijkt te zijn betrokken bij de beoordeling van psychologische stressoren. Deze beoordelingsprocessen, gerelateerd aan hogere mentale functies zoals emoties, cognities en gedrag, initiëren de afgifte van corticotropin-releasing hormone (CRH) door de nucleus paraventricularis van de hypothalamus (PNV) (Holsboer & Ising, 2010). Vervolgens stimuleert de CRH de afgifte van adrenocorticotroop hormoon (ACTH) door de hypofyse. Daarnaast stimuleert arginine vasopressine (AVP) samen met CRH de afgifte van ACTH (Swaab et al., 2005). ACTH bindt zich vervolgens aan gespecialiseerde receptoren op de bijnier, en zet daarmee de productie van glucocorticoïden door de bijnierschors in gang. Glucocorticoïden worden pulserend uitgescheiden door de bijnierschors: de hoogte en frequentie van deze pulsen worden onder stressvolle omstandigheden verhoogd. Zodra de gepercipieerde stressor is verdwenen, geven de glucocorticoïden met behulp van negatieve feedback een signaal aan de hypothalamus en hypofyse om de productie van CRH en ACTH te onderdrukken, waardoor het lichaam kan terugkeren naar homeostase (De Kloet e.a., 2005, 2007; Lupien e.a., 2007, 2009).

Cortisol is de belangrijkste glucocorticoïde in het menselijk lichaam. Cortisol beïnvloedt de lichamelijke processen via twee corticoïde receptoren: de glucocorticoid receptor (GR) en de mineralocorticoid receptor (MR). MRs zijn tien maal gevoeliger voor cortisol dan GRs, hetgeen betekent dat MRs al op kleine hoeveelheden cortisol kunnen reageren. De MRs in het menselijke brein zijn betrokken bij de respons op de stressor want MRs dragen bij aan de beoordeling van psychosociale stressoren en de eventuele noodzakelijke aanpassing van het gedrag (Brinks e.a., 2009). GRs daarentegen zijn verantwoordelijk voor de beëindiging van de reactie op de stressor, zij dragen bij aan het herstel en de herinnering van de stressor om zodoende beter met vergelijkbare stressvolle gebeurtenissen in de toekomst om te kunnen gaan (De Kloet e.a., 2005, 2007; Otte e.a., 2007). Bovendien blijken MRs betrokken te zijn bij cognitieve processen -zoals selectieve aandacht- en bij emoties zoals angst- (Otte e.a., 2007; Brinks e.a., 2007). Dit sluit aan op bevindingen dat MRs vooral in de hippocampus, septum en amygdala gelokaliseerd zijn: dit limbisch deel van het brein is vooral van belang voor het vormen van herinneringen en voor emoties. GRs echter zijn overal in het brein te vinden (De Kloet e.a., 2005). Als het evenwicht tussen de MRs en GRs verstoord raakt, kan dit leiden tot een te hoge en te langdurende cortisol spiegel, waardoor de kwetsbaarheid voor psychische stoornissen zoals depressie toeneemt (De Kloet e.a., 2005, 2007; Holsboer, 2000, 1999). Een andere indicatie voor de relatie tussen depressie en de mineralocorticoid receptor (MR) is gevonden in post-mortem hersenweefsel van patiënten gediagnosticeerd met een depressieve stoornis: depressieve personen, vergeleken met een controlegroep van niet-depressieve personen, hadden een verlaagde (ca -30%) expressie van MRs in hippocampus, inferior frontal gyrus and cingulate gyrus. Er wordt verondersteld

dat deze verlaagde expressie van de MRs deel uitmaakt van het onderliggende ziekteproces in depressie (Klok e.a., 2011).

Uit recente studies is gebleken dat er grote interpersoonlijke verschillen bestaan met betrekking tot het functioneren van de MRs. Zo beïnvloeden polymorfismen van het MR-gen de cortisol spiegel na het ontwaken (CAR; Klok e.a., 2011; Pruessner e.a., 1997).

Ook zijn er in klinische populaties verschillen waargenomen met betrekking tot depressieve symptomen als gevolg van een MR180V genotype (Kunningas et al., 2006). Dit MR 180V genvariant vertoonde minder activiteit in vitro, wat suggereert dat de functionaliteit in vivo minder is (DeRijk e.a., 2006). Ook verbetert het MR haplotype 2, dat aanwezig is in 35% van de Kaukasische populatie, de transcriptie, translatie en transactivatie van de mineralocorticoid receptoren (MR) (Klok et al., 2009, 2011). Dit haplotype wordt geassocieerd met een meer optimistische aard, minder gedachten van hopeloosheid en een kleinere kans op depressie. Deze effecten zijn beperkt tot pre-menopauzale vrouwen, wat suggereert dat vrouwelijke geslachtshormonen van invloed zijn op het MR-gen en daardoor de mentale veerkracht kunnen moduleren (Klok e.a., 2009, 2011). Inderdaad is bij onderzoek bij ratten gevonden dat progestageen en oestrogeen de expressie van de MRs beïnvloeden (Castrén e.a., 1995). Gezien het voorgaande, kunnen de MR in het brein als een nieuw speerpunt worden gezien voor de ontwikkeling van nieuwe, gepersonaliseerde, antidepressiva voor stress gerelateerde stoornissen als depressie.

Fludrocortison (9 α fluoro-hydrocortisone) is een specifieke MR-agonist die momenteel wordt gebruikt bij de behandeling van aandoeningen van de bijnierschors (Coursin & Wood, 2002), septische shock (Russel, 2008) en de incidentele behandeling van orthostatische hypotensie (Schatz, 2001).

Overeenkomstig het idee dat stimulering van de mineralocorticoid receptoren (MRs) een goede aanvulling zou zijn op de behandeling van depressiviteit, heeft fludrocortison de antidepressieve effecten van de SSRI escitalopram versneld, in ieder geval bij de patiënten die reageerden op escitalopram (Otte et al., 2010). Dit sluit aan op een eerdere observatie waarbij de MR-antagonist spironolacton de werkzaamheid van het antidepressivum amitriptyline bij depressieve patiënten deed afnemen (Holsboer et al., 1999). Beide onderzoeken geven aan dat stimulering van de MRs een zinvolle aanvulling zou kunnen vormen op de behandeling van depressie. Het verklarende mechanisme achter deze observaties blijft echter onduidelijk.

In deze studie worden de effecten onderzocht van de eenmalige toediening van 500 μ g fludrocortison op gezonde, vrouwelijke vrijwilligers die geen medicatie gebruiken.

Dit is de eerste stap in het onderzoek naar de mogelijke antidepressieve effecten van de stimulering van de mineralocorticoid receptoren door fludrocortison (FC). We willen het effect van FC op de emotionele informatieverwerking bij gezonde vrijwilligers testen, waarbij we gebruik

zullen maken van een recent gevalideerd model aangaande de werking van antidepressiva (Harmer e.a., 2009). Met behulp van dit model is herhaaldelijk aangetoond dat één enkele dosis van een antidepressivum binnen een paar uur na toediening de verwerking van emotioneel relevante informatie bij gezonde vrijwilligers beïnvloedt. Zo verbeterde een dosis citalopram ten opzichte van placebo de herkenning van de gezichtsexpressies van angst en blijdschap bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers (Harmer et al., 2003). Overeenkomstige bevindingen zijn gedaan in vergelijkbare studies met andere antidepressiva in andere populaties (zie Harmer et al., 2009).

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de effecten van een eenmalige dosis fludrocortison, een mineralocorticoid receptor agonist, op de verwerking van emotionele informatie bij gezonde, vrouwelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde steekproef.
Met stratificatie op het gebruik van de anticonceptiepil (ja/nee)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fludrocortison (0,5 mg), eenmalige dosis, orale inname.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien het een eenmalige interventie betreft en de mogelijke reacties van voorbijgaande aard zijn, wordt verwacht dat de interventie niet belastend zal zijn voor de proefpersonen. Fludrocortisone zal het plasma ACTH en cortisol kortdurend verlagen, de bloeddruk zal tijdelijk wat toenemen, ook zullen tijdelijk wat meer zouten en vocht worden vastgehouden. Andere bijwerkingen worden niet verwacht bij eenmalige toediening van fludrocortison, omdat zij alleen zijn waargenomen bij langdurig gebruik.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
2333 AK Leiden

NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
2333 AK Leiden
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)

- Gezonde vrouwen
- 18 t/m 35 jaar
- BMI 18 -30;
- Noord-West-Europese afkomst
- Spreken vloeiend Nederlands

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (Voorgeschiedenis van) ernstige lichamelijke ziekte, zoals diabetes, schildklier ziekte, epilepsie, multiple sclerose, aandoening van de hypofyse, ingrijpende infecties of een andere ernstige medische aandoening.
- Hoge bloeddruk (hypertensie) of voorgeschiedenis van een beroerte. Verhoogd risico voor trombose.
- Alle huidige of vroegere psychiatrische stoornissen, zoals bepaald door een MINI

International Neuropsychiatric Interview (MINI).

- Gebruik van medicatie die mogelijk kan interfereren met de studie, zoals benzodiazepines en vrij verkrijgbare medicatie zoals Sint-Janskruid.
- Zwangerschap of borstvoeding (vanwege een afwijkende hormoonspiegel).
- Het gebruik van softdrugs (hasj, marihuana) in de drie maanden voorafgaand aan het onderzoek.
- Enig harddrugsgebruik tijdens het leven (inclusief XTC).
- Alcoholgebruik van meer dan 14 eenheden per week of meer dan 4 eenheden op een dag in de week voorafgaand aan het onderzoek.
- Dagelijkse roker gedurende afgelopen jaar of gebruik nicotineproduct afgelopen week.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-05-2012
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	florinef
Generieke naam:	fludrocortison acetaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2012

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2011-005205-71-NL
CCMO	NL38980.058.11