

Het ontravellen van de mechanismes van angst leren: een farmacologische studie met gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 30-06-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

- Het ophelderen van de rol van serotonine en noradrenaline in de mechanismen die betrokken zijn bij de formatie van geheugensporen- De niveaus van cortisol en 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol vast stellen in de verschillende tijdstippen in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38140

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

camf

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

post-traumatisch stress syndroom, PTSS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angst leren, atomoxetine, geheugen consolidatie, propranolol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hartslag data zal worden meegenomen als een secundaire parameter in de studie

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Traumatische gebeurtenissen zoals die zich voordoen in oorlogen, bij auto-ongelukken of bij seksueel misbruik kunnen leiden tot ernstige psychische klachten, zoals een post-traumatische stress stoornis (PTSS). PTSS is een chronische en bijzonder invaliderende stoornis. PTSS is bijzonder door het feit dat het precieze moment van ontstaan van de stoornis vast te stellen is, dit is immers de traumatische gebeurtenis die heeft plaatsgevonden. Het optreden van PTSS kan mogelijk worden voorkomen door te interveniëren in de consolidatiefase van de traumatische herinnering.

In de neurowetenschappen is de kennis op het gebied van de geheugenvorming enorm vergroot met gebruik van technieken van de moleculaire genetica in diermodellen. Het paradigma angst-conditioneren speelt een sleutelrol in onderzoek in dit veld. Angst is een emotie die evolutionair behouden is gebleven. Hierdoor is het een uitermate geschikt paradigma om de interactie te bestuderen tussen genetische factoren, hersencircuits en gedrag. Daarnaast is angst-conditionering zelf een betrouwbaar model voor PTSS. Ook de vele jaren van humaan psychologisch onderzoek in zowel patiënten als gezonde controles hebben een schat van informatie opgeleverd over welke hersengebieden en structuren betrokken zijn bij de verschillende vormen van geheugen. Ten slotte hebben studies op het gebied van de klinische neuropsychofarmacologische medicijnontwikkeling meerdere middelen opgeleverd die aangrijpen op de processen die betrokken zijn bij de geheugenformatie.

Wij bouwen voor dit onderzoek op de kennis uit deze drie onderzoeksvelden om aanwijzingen te vinden voor een geschikte farmacologische interventie na een traumatische ervaring om hiermee het optreden van PTSS te voorkomen. Daarnaast trachten wij uit te vinden welke moleculaire mechanismen en neurotransmissiesystemen betrokken zijn bij de formatie van een traumatische

herinnering.

Om dit te onderzoeken, gebruiken wij een milde elektrische schok, waardoor een angstgeheugen ontstaat bij de deelnemer. Het effect van dit opgetreden milde effect wordt gemeten aan de hand van de huidgeleidingsrespons en de schrikreactie respons.

Om de mechanismen te onderzoeken van de geheugenformatie, gebruiken wij enkele farmacologische middelen waarvan bekend is dat zij aangrijpen op het proces van geheugenformatie. Een eenmalige, klinisch relevante dosis van atomoxetine (een selectieve noradrenaline agonist), propranolol (een selectieve noradrenaline blocker) en placebo zullen worden gebruikt om de mechanismen te beïnvloeden waarvan bekend is dat zij betrokken zijn bij geheugenformatie. De middelen die worden gebruikt in dit onderzoek zijn veilig, worden veel gebruikt in de klinische praktijk. Daarbij worden deze middelen veelvuldig gebruikt voor onderzoeksdoeleinden met gezonde vrijwilligers in zowel eenmalige als herhaaldelijke toediening.

Deelnemers aan dit onderzoek zullen worden blootgesteld aan visuele en akoestische geconditioneerde stimuli (CS), welke zal worden gekoppeld aan een milde elektrische schok (onconditioneerde stimulus, UCS). Het optreden van het angstgeheugen zal worden gemeten aan de hand van de huidgeleidingsrespons en de schrikreactierespons. Een dubbel-blinde onderzoeksopzet met parallelle groepen wordt gebruikt waarbij elke groep een eenmalige farmacologische interventie krijgt na het ontstaan van het angstgeheugen (koppeling CS en UCS). Door op een hele precieze manier de formatie van het angstgeheugen te beïnvloeden verwachten wij inzicht te krijgen in het proces van geheugenformatie en nieuwe strategieën te ontwikkelen om het optreden van PTSS te voorkomen.

Doel van het onderzoek

- Het ophelderen van de rol van serotonine en noradrenaline in de mechanismen die betrokken zijn bij de formatie van geheugensporen
- De niveaus van cortisol en 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol vast stellen in de verschillende tijdstippen in de geheugenconsolidatiefase
- Het vaststellen van farmacologische strategieën om de formatie van angstgeheugens te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een studie met gerandomiseerde placebo-gecontroleerde, dubbel-blind onderzoeksopzet. In deze studie worden verschillende personen met elkaar vergeleken in plaats van dezelfde persoon meerdere malen. Dit wordt gedaan om te voorkomen dat de proefpersoon wordt beïnvloed door eerdere conditioneringstaken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

in het onderzoek zal gebruik worden gemaakt van de farmacologische middelen atomoxetine, propranolol en placebo bij een dubbel-blinde onderzoeksopzet om te kijken wat het effect van deze middelen zijn op het opslaan van het geheugenspoor van de taak die de deelnemers in het onderzoek doen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen angst-conditionering ondergaan door middel van het gebruik van een milde elektrische schok. Dit is een veelgebruikt paradigma in dit onderzoeksveld. Ook zal de deelnemer op onvoorspelbare momenten worden blootgesteld aan pijnloze elektrische schokken op de pols, harde geluiden door een hoofdtelefoon en/ of angstopwekkende afbeeldingen op een computerscherm. Er zal bloed worden afgenomen bij drie gelegenheden (3x10ml).

De farmacologische middelen zullen eenmalig worden toegediend. Bekende bijwerkingen van deze middelen zijn:

Atomoxetine: Gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, buikpijn, en dyspepsie (een opgeblazen gevoel). Slaperigheid en duizeligheid zijn ook gemeld als bijwerkingen in minder dan 4 % van de gevallen.

Propranolol: Aan de farmacologische werkzaamheid van β -blokkers inherente bijwerkingen kunnen zijn: bronchospasmen, bradycardie, hartblok, hypotensie en duizeligheid, hartfalen en koude, cyanotische extremiteiten. Andere bijwerkingen van β -blokkers kunnen zijn: maag-darmklachten (misselijkheid, diarree), vermoeidheid, impotentie, verminderd concentratie- en reactievermogen en hoofdpijn.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 50
3015GE, Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 50
3015GE, Rotterdam
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)

De proefpersonen moeten in goede geestelijke en fysieke gezondheid zijn (zoals bepaald bij het eerste contact en door de gezondheidsvragenlijst) zijn. De deelnemers met vroegere of huidige psychiatrische ziekte zullen van de studie worden uitgesloten.

Ademhalingsstoornissen (zoals astma), hoge bloeddruk of cardiovasculaire ziekte zullen ook een uitsluitingscriterium zijn. Voor vrouwelijke deelnemers geldt dat zij aan het eind van de folliculaire fase zitten om de invloed van geslachtshormonen te standaardiseren. De deelnemers mogen geen drugs en/of alcohol gebruiken vanaf minstens 48 u voorafgaand aan de metingen. Verder dienen de deelnemers zich te onthouden van cafeïne en nicotine van sigaretten vanaf 3 uur voor de metingen. De leeftijd moet tussen 18 en 40 jaar zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ongecorrigeerde visusafwijkingen, glaucoom, zwangerschap, gebruik van orale anticonceptie of borstvoeding, huidige of vroegere neurologische en psychiatrische ziekten zoals manische of suïcidale depressie, een geschiedenis van epileptische aanvallen of hoofdtrauma met flauwvallen of abnormale klinische laboratoriumtests. Ook ademhalingsstoornissen (zoals astma), cardiovasculaire stoornissen, en abnormale bloeddruk zijn uitgesloten van deelname. Deelnemers zullen ook uitgesloten worden wanneer zij niet de Nederlandse en/of de Engelse taal voldoende machtig zijn om het doel en de gevolgen van deelname aan het experiment te begrijpen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2012
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo capsule
Generieke naam:	Placebo capsule
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo tablet
Generieke naam:	Placebo tablet
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Propranolol
Generieke naam:	Propranolol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Strattera
Generieke naam:	Atomoxetine

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2011-002838-40-NL
CCMO	NL36746.078.11