

Mapping Sex-by-genotype Interacties in Hersenfuncties: Connectiviteit tussen Polymorfismen van Dopamine Verwante Genen en Seksueel Dimorfisme bij Cognitieve Flexibiliteit en Inhibitie

Gepubliceerd: 19-07-2019 Laatste bijgewerkt: 10-02-2024

Neurotransmittersystemen, zoals dopamine, worden beïnvloed door geslachtshormonen (Riccardi et al., 2011); in feite is met betrekking tot geslachtsverschillen in dopaminerge neurotransmissie gesuggereerd dat in dopamine regulerende genen seksuele...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47945

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mapping Sex-by-genotype Interacties in Hersenfuncties/MSGB

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Dit onderzoek maakt gebruik van brain imaging technieken met gezonde deelnemers alleen, zonder enige medische toepassingen

Aandoening

Standard MRI and DTI examination without direct medical applications

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden
Overige ondersteuning: Leiden University Fund

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cognitieve Flexibiliteit, Cognitieve Inhibitie, Genotype, Polymorfismen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste eindpunt van het onderzoek is het detecteren van seksueel dimorfisme in cognitieve flexibiliteit en remming, in dragers van A1-, T- en Met-allelen (in vergelijking met niet-dragers) van dopaminegerelateerde genen, polymorfismen Taq1A (rs1800497), C957T (rs6277) en Val158Met (rs4680) dienovereenkomstig bij mannen en vrouwen. Terwijl ik dit doe, zoals Taq1A (rs1800497) en C957T (rs6277) voornamelijk striatale dopamine en COMT Val158Met mediëren, prefrontale dopamine (Frank, Loughry, O'Reilly, 2001), via functionele magnetische resonantie beeldvorming (fMRI), zal ik onderzoeken hoe functioneel connectiviteit tussen hersengebieden, in het bijzonder dorsale frontostriatale circuits, kan worden beïnvloed door interacties tussen geslacht en genotype. Hierbij worden deelnemers met succesvolle genotypering, met betrekking tot de hiervoor genoemde genen en andere screeningscriteria genoemd in paragraaf. 7, zullen de cognitieve taken uitvoeren die worden genoemd in sectie 3., in de MRI-machine en hun hersenen zullen worden gescand. Met betrekking tot Val158Met (rs4680) polymorfisme is gesuggereerd dat dragers van Val allel van dit polymorfisme superieure cognitieve flexibiliteit hebben

vergeleken met dragers van Met allel (Erickson et al., 2012). Aangezien Val-allel van dit polymorfisme verband houdt met een hogere activiteit van COMT, wat resulteert in een toename van de dopaminedegradatie en een verlaagd dopaminegehalte in de prefrontale cortex, en als hogere baseline-dopaminewaarden in hersengebieden die betrokken zijn bij cognitieve taken worden waargenomen bij vrouwen (Riccardi et al., 2006; 2011), ik verwacht dat dragers van Val allel, Val158Met (rs4680) polymorfisme bij mannen een hogere cognitieve flexibiliteit hebben in vergelijking met vrouwen die hetzelfde allel dragen. Met verwijzing naar Taq1A (rs1800497) polymorfisme wordt vermeld dat dragers van A1-allel van dit polymorfisme in vergelijking met niet-dragers (A1) meer cognitieve flexibiliteit kenmerken (Stelzel et al., 2013). Gezien de omgekeerde associatie van (lagere) prefrontale dopamine niveaus en (hogere) striatale dopamine niveaus met cognitieve flexibiliteit (Bilder, Volavka, Lachman, & Grace, 2004; Krugel, Biele, Mohr, Li, & Heekeren, 2009) en als oestrogeen verhoogt de striatale dopamine-synthese bij vrouwen (Becker, 1990; Becker, Rudick, 1999). Ik verwacht dat dragers van A1-allel, Taq1A (rs1800497) polymorfisme, bij vrouwen meer cognitieve flexibiliteit vertonen dan mannen met hetzelfde allel. Met betrekking tot C957T (rs6277) polymorfisme, is gesuggereerd dat dragers van T-allelen worden gekarakteriseerd met een hogere striatale D2-receptordichtheid (Frank et al., 2009), en in feite zijn CT- en TT-genotypes geassocieerd met hogere responsremming (Beste et al., 2016). Vanwege een oestrogeenafhankelijke toename van de striatale dopamine-synthese bij vrouwen (Becker, 1990; Becker, Rudick, 1999), verwacht ik ook dat CT- en TT-genotypen bij vrouwen een hogere responsremming hebben

vergeleken met mannen met dezelfde genotypen. Ten slotte verwacht ik voor elk geslacht door genotype-interactie, resulterend in een hogere cognitieve flexibiliteit, verminderde hersenfunctionele connectiviteit in dorsale frontostriatale circuits; echter, voor elk geslacht door genotype interactie resulterend in een hogere responsremming, verwacht ik een verhoogde hersenfunctionele connectiviteit in dorsale frontostriatale circuits.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt van deze studie is het definiëren van eventuele verschillen in termen van de sterkte van functionele connectiviteit in hersengebieden die betrokken zijn bij cognitieve flexibiliteit en inhibitie, tussen deelnemers met verschillende polymorfismen van dopamine-gerelateerde genen, ongeacht de geslachtsvariabele, in zowel hersen intrinsieke netwerken als vezels. Wat betreft intrinsieke netwerken van de hersenen zal ik multivariate, op zaden gebaseerde benadering gebruiken om functionele connectiviteit te beoordelen in drie rusttoestandnetwerken waarvan bekend is dat ze gerelateerd zijn aan cognitieve flexibiliteit en inhibitie (Grady, Luk, Craik, & Bialystok, 2015; Pliatsikas, & Luk, 2016) tussen deze drie groepen deelnemers, namelijk in dragers van A1-, T- en Met-allelen (vergeleken met niet-dragers) van dopaminegerelateerde genen, polymorfismen Taq1A (rs1800497), C957T (rs6277) en Val158Met (rs4680). De drie rustende staatsnetwerken die van belang zijn in dit onderzoek zijn:

- het frontoparietal control network (FPC), inclusief dorsolaterale en inferieure frontale regio's en inferieure pariëtale regio's (Spreng, Sepulcre,

Turner, Stevens & Schacter, 2013),

- het salience-netwerk (SLN), inclusief de voorste insula, de dorsale anterieure cingulate gyrus en de supramarginale gyri (Seeley et al., 2007),
- het standaardmodusnetwerk (DMN), inclusief de achterste cingulate gyrus, de ventromediale prefrontale cortex, de hoekige gyri en de parahippocampale gyri (Spreng, Mar & Kim, 2009).

Met betrekking tot hersenvezels, om te begrijpen hoe de microstructuur van het perisylviaanse netwerk, betrokken bij cognitieve flexibiliteit en remming, verschilt tussen deelnemers - dragers van A1-, T- en Met-allelen (vergeleken met niet-dragers) van dopaminegerelateerde genen polymorfismen Taq1A (rs1800497), C957T (rs6277) en Val158Met (rs4680) - via Diffusion Tensor Imaging (DTI), zal ik me concentreren op drie vezeltrajecten van witte stoffen:

- het lange segment dat dorsaal van de frontale kwab (' het territorium van Broca ') loopt naar tijdelijke structuren die het gebied van Wernicke omvatten,
- het anterieure segment dat " het territorium van Broca " verbindt met de inferieure pariëtale cortex (in het bijzonder de hoekige gyrus),
- het achterste segment dat de inferieure pariëtale kwab verbindt met " het territorium van Wernicke ".

-

Per kanaal zullen drie metingen worden gebruikt: fractionele anisotropie (FA), gemiddelde diffusiviteit (MD) en volume (in cm³). Via een lineaire discriminant-analyse behandel ik de verschillende tractiemetingen (FA, MD en

volume) als voorspellers en de prestaties van deelnemers in elke cognitieve taak van dit experiment als de uitkomstvariabele.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Polymorfismen van dopamine-verwante genen (DRD2 en COMT), waaronder Taq1A (rs1800497), C957T (rs6277) en Val158Met (rs4680) zijn verantwoordelijk voor verschillen in veel menselijke hersenfuncties, waaronder cognitieve flexibiliteit en remming. Met betrekking tot Taq1A (rs1800497), wordt een enkel nucleotide polymorfisme (SNP) op het gen DRD2, dragers van A1 allel van dit polymorfisme in vergelijking met niet-dragers (A1-) gekenmerkt met een 30% reductie van D2-receptordichtheid (Noble, 2000), meer verwerkingsvoordeel bij taakomschakeling en in feite meer cognitieve flexibiliteit (Stelzel, Basten, Montag, Reuter, & Fiebach, 2010; Stelzel, Fiebach, Cools, Tafazoli, & Esposito, 2013); betreffende C957T (rs6277), een andere SNP op het gen DRD2, worden dragers van T-allelen gekarakteriseerd met een hogere striatale D2-receptordichtheid (Frank, Doll, Oas-Terpstra, & Moreno, 2009; Ritchie & Noble, 2003). Er is gesuggereerd dat responsremming kan worden voorspeld door dit specifieke polymorfisme en in feite zijn CT- en TT-genotypes geassocieerd met een hogere respons-inhibitienauwkeurigheid, vooral in termen van resultaatevaluatieproces (Beste, Voorraad, Epplen, & Arning, 2016). Met verwijzing naar Val158Met (rs4680), die prefrontale dopamine medieert (Frank, Loughry, O'Reilly, 2001), is een ander dopamine-gerelateerd gen werkzaam. Val158Met (rs4680) is een SNP op het gen COMT. Dit gen codeert voor catechol-O-methyltransferase (COMT) enzym dat verantwoordelijk is voor het afbreken van dopamine in de prefrontale cortex (Lundstrom et al., 1995). In feite is Val-allel van dit polymorfisme gekoppeld aan een hogere activiteit van COMT, wat resulteert in een toename van de snelheid van dopamineafbraak en een verlaagd dopaminepeil in de prefrontale cortex; Het Met-allel is echter geassocieerd met een lager niveau van COMT-activiteit, wat leidt tot een afname van de dopamineafbraaksnelheid en hogere niveaus van dopamine in de prefrontale cortex. Er is gesuggereerd dat dragers van Val-allel (homozygoot) van dit polymorfisme betere prestaties hebben bij taakomschakeling en in feite superieure cognitieve flexibiliteit hebben, vergeleken met dragers van Met-allel (Colzato, van den Wildenberg, & Hommel, 2013; Colzato et al. , 2010; Cools, 2006).

Doel van het onderzoek

Neurotransmittersystemen, zoals dopamine, worden beïnvloed door geslachtshormonen (Riccardi et al., 2011); in feite is met betrekking tot

geslachtsverschillen in dopaminerge neurotransmissie gesuggereerd dat in dopamine regulerende genen seksuele dimorfismen kunnen worden verwacht in sommige aspecten van cognitie (Riccardi et al., 2011); In eerdere literatuur wordt echter geen onderzoek gerapporteerd over seksueel dimorfisme in hersenfuncties en bijdrage van polymorfismen van dopamine-gerelateerde genen in dat opzicht. In dit project zal ik sex-by-genotype interacties in hersenfuncties onderzoeken, door de bovengenoemde lacune in het gerelateerde state-of-the-art onderzoek aan te pakken. Via een dergelijk onderzoek zou ik seksueel dimorfisme in cognitieve flexibiliteit en remming in dragers van A1-, T- en Met-allelen (in vergelijking met niet-dragers) van dopaminegerelateerde genen, polymorfismen Taq1A (rs1800497), C957T (rs6277) en Val158Met (rs4680), via functionele magnetische resonantie beeldvorming (fMRI).

Onderzoeksopzet

Dit experiment omvat een standaard structurele T1-gewogen MRI-scan, een Diffusion Tensor Imaging (DTI), een rusttoestand-fMRI en drie verschillende cognitieve taken. Het experimentele ontwerp is een factor 3-ontwerp (Taq1A, C957T, Val158Met) x 2 (hogere, lagere cognitieve functie bij elke taak). Dit experiment duurt ongeveer een uur. De specificaties van de cognitieve taken zijn als volgt:

a) Taakomschakeling

Het vermogen om gedrag flexibel aan te passen aan de veranderende omgevingen, als een index van cognitieve flexibiliteit, kan worden beoordeeld aan de hand van taakschakelparadigma's. In dit project omvat de schakeltaak het reageren op nummerprikkel; deze reactie hangt af van een taak-cue die 300ms vóór de nummerstimuli zal worden gepresenteerd. Als er een cue voor de cirkel is, moet de deelnemer beslissen of de stimulus groter of kleiner is dan vijf; als er een vierkante cue is, moet de deelnemer beslissen of het nummer oneven of even is. De aantal stimuli worden gepresenteerd gedurende 1700 ms en deze zal worden gevolgd door een variabel inter-testinterval van 2, 4 of 6 seconden. Daarnaast kunnen aan de rechter- of linkerkant van het scherm cues worden weergegeven, die de antwoordhand voor die proef aangeven. In het geval dat de stimulus kleiner is dan vijf of zelfs, zullen de deelnemers antwoorden op de middelvinger van de respectieve responshand en als de stimulus groter is dan vijf of oneven, zullen deelnemers antwoorden met de wijsvinger van de respectieve responshand. De proefsequentie wordt pseudorandomized.

b) Stop-signaaltaak

Responsremming wordt beschouwd als een van de belangrijkste kenmerken van cognitieve controle (Logan, 1994). Een manier om het vermogen om een **reactie te remmen te beoordelen, is via de stop-signaaltaak. In deze taak krijgen deelnemers de afbeelding van een groene pijl die een linker- of rechterantwoord pseudo-willekeurig signaleert. De presentatie van een pijl wordt beëindigd wanneer de deelnemer op de richting van een pijl reageert (go-signalen). De intervallen tussen go-signalen zullen willekeurig variëren van 1.250 tot 1.750

ms in stappen van 125 ms en tijdens deze intervallen zal een fixatiepunt worden gepresenteerd. De kleur van de pijl verandert van groen naar rood op 30% van de proeven, waarop de deelnemers een reactie op de richting van de pijl moeten remmen (stopproeven). Om de taak aan de prestaties van de deelnemer aan te passen, zal een trapontwerp voor de stopsignaalvertraging (SSD) worden gebruikt. Om de inhibitie-waarschijnlijkheid te beheersen zal in een dergelijk ontwerp de vertraging tussen het begin van het go-sigitaal en het begin van het stopsignaal dynamisch worden aangepast. Als de deelnemer een reactie niet kan inhiberen, neemt de stop-sigitaalvertraging met 50 ms af in de volgende stopproef; als een reactie echter met succes wordt geremd, neemt de stop-sigitaalvertraging in de volgende stopproef toe met 50 ms, waardoor de kans op succesvolle remming van de volgende test afneemt.

c) Go / Nogo-taak

Een standaard visueel Go / Nogo-paradigma zal worden toegepast (Beste et al., 2011). Elk van de 450 proeven zal bestaan uit een 200 ms presentatie van de doelstimulus (een wit 5-letter woord) gevolgd door een wit fixatiekruis op een zwarte achtergrond, beide in het midden van het scherm. Zeventig procent van alle proeven zullen GO-trials zijn waarbij deelnemers gevraagd worden om onmiddellijk op de spatiebalk van een gewoon toetsenbord te drukken met hun rechterwijsvinger als reactie op het woord "PRESS". De resterende 30% van de proeven zullen NOGO-onderzoeken zijn waarbij het woord "STOP" wordt gepresenteerd als de doelstimulus en de deelnemers zal worden gevraagd om de spatiebalk in die proeven niet in te drukken. Proeven eindigen ofwel na de eerste druk op de knop of wanneer 2200 ms is verstreken. Het Inter Trial-interval (ITI) bestaat uit een wit fixatiekruis dat in het midden van het scherm wordt weergegeven. Het zal willekeurig variëren tussen 700 en 1100 ms om effecten van verwachte / tijdschatting te vermijden. In combinatie met het 30/70 rantsoen van GO tot NOGO-proeven, zullen de korte ITI's een sterke reactietendens en dus een hoge frequentie van valse alarmen induceren. De proeven worden gepresenteerd in 5 blokken van gelijke lengte.

Zie sectie 3 van het onderzoeksprotocol voor meer informatie.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan een fMRI-onderzoek is niet in verband gebracht met bekende risico's. Deze niet-invasieve techniek omvat geen catheterisaties of introductie van exogene tracers. Talloze kinderen en volwassenen hebben magnetische resonantieonderzoeken ondergaan zonder duidelijke schadelijke gevolgen. Sommige mensen worden claustrofobisch terwijl ze zich in de magneet bevinden en in deze gevallen wordt de studie onmiddellijk beëindigd op verzoek van de proefpersoon. De enige absolute contra-indicaties voor MRI-onderzoeken zijn de aanwezigheid van intracraniaal of intraoculair metaal of een pacemaker. Relatieve contra-indicaties omvatten zwangerschap en claustrofobie. Deelnemers die zwanger kunnen zijn, die metalen vreemde voorwerpen in de ogen of het hoofd

kunnen hebben of die pacemakers hebben, worden uitgesloten vanwege mogelijke contra-indicaties van MRI bij dergelijke onderwerpen. Er is geen direct voordeel voor de deelnemers aan dit onderzoek; echter, dit onderzoek door de lacune in het gerelateerde state-of-the-art onderzoek aan te pakken, biedt inzichten in seksueel dimorfisme in hersenfuncties en bijdrage van polymorfismen van dopamine-gerelateerde genen in dat opzicht; vooral gezien het feit dat het belang van de voordelen van dit onderzoek veel groter is dan de minimale risico's. In deze studie worden deelnemers beschermd tegen MRI-procedurele risico's via een grondig pre-screeningproces. Informatie verkregen uit de studie zal strikt vertrouwelijk zijn, behalve zoals vereist door de wet, en zal beschikbaar worden gesteld aan het onderwerp en zijn / haar arts in antwoord op een specifiek verzoek van het onderwerp. Er is geen persoonlijke identificatie van onderwerpen in wetenschappelijke communicatie. Gegevens worden vertrouwelijk opgeslagen, zowel door middel van een coderingssysteem (een code wordt toegewezen aan de gegevens van een bepaald onderwerp in plaats van de naam van het onderwerp) en door de beveiliging van de bestanden en computersystemen. Alle standaard anatomische beelden (dat wil zeggen, localizer-afbeeldingen) worden routinematig beoordeeld door een neuroradiologist. fMRI-onderzoeken krijgen geen klinische interpretatie. In het geval dat een significante afwijking wordt gedetecteerd, wordt een aanbeveling gedaan om verder medisch advies in te winnen. Er wordt echter benadrukt dat de MRI-evaluatie die voor deze onderzoeken is uitgevoerd geen volledige klinische MRI-evaluatie vormt en niet wordt uitgevoerd voor klinische diagnostische doeleinden.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Dankmeijerpad 24
Leiden 2333BW
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Dankmeijerpad 24
Leiden 2333BW
NL

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers, mannen en vrouwen, zijn degenen met succesvolle genotypering van COMT en DRD2, met een normaal of gecorrigeerd tot normaal gezichtsvermogen, tussen de 18 en 30. Hun leeftijd zou de dertig niet overschrijden omdat de richting van genotype-invloed kan veranderen als gevolg van leeftijdstoename (Gajewski et al., 2011).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiële deelnemers zullen vooraf gescreend worden op contra-indicaties voor fMRI, waaronder metalen implantaten, hartritmestoornissen, claustrofobie en mogelijke zwangerschap (bij vrouwen). Ze worden bovendien vooraf gescreend op hoofdtrauma, voorgeschiedenis van neurologische of psychiatrische aandoeningen en / of gebruik van psychotrope medicatie. Degenen met de positieve resultaten in de pre-screen sectie worden uitgesloten. Bovendien zal elke potentiële deelnemer die marihuana, alcohol en recreatieve drugs gebruikt, worden uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	160
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	18-07-2019
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
CCMO	NL68687.058.18