

Het effect van norepinephrine op het dynamische aspect van hersenactiviteit

Gepubliceerd: 10-08-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van het voorgestelde onderzoek is om de computationele en neurale mechanismen te karakteriseren waarmee onze farmacologische manipulatie van noradrenerge activiteit globale patronen van hersenactiviteit en -communicatie (fMRI functional...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49449

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dyn-Neuromod

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

gezond

Aandoening

scientific investigation of healthy subjects

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fMRI, functionele connectiviteit, locus coeruleus, norepinephrine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Gedragsmetingen: effect van atomoxetine op reactietijd en accuratesse.
- * Hersenactiviteitsmaten: effect van atomoxetine op taak-gerelateerd en resting-state fMRI-sigitaal, maten van information flow (Cole et al. 2016), en correlaties tussen fMRI-tijdseries in regions of interest.
- * Computatieve maten: de modelfit van empirische fMRI-data onder verschillende niveaus van atomoxetine.

Secundaire uitkomstmaten

- * Psychometrische maten: state anxiety, trait anxiety, emotionele arousal als regressors voor gedrags- en fMRI-analyses.
- * Psychofysiologische maten: taakgerelateerde en taak-ongerelateerde veranderingen in de pupilgrootte, als regressors voor gedrags- en fMRI-analyses.
- * Fysiologische metingen: cortisol en alfa-amylase uit speeksel, als regressor voor gedrags- en fMRI-analyses.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Opwinding (arousal), de algemene staat van activatie van ons centrale en autonome zenuwstelsel, heeft een grote invloed op menselijke cognitie en gedrag. Het niveau van arousal op een gegeven punt in de tijd bepaalt sterk hoe inkomende informatie wordt verwerkt, in welke mate die wordt "doorgezonden"

naar andere hersengebieden, en wat de invloeden zijn op gedrag. Centraal wordt de mate van arousal geregeld door het noradrenerge systeem, in samenwerking met andere neuromodulatorische systemen (dopamine, acetylcholine, serotonine, Thiele en Bellgrove 2018). De basis van het noradrenerge systeem is de locus ceruleus (LC), een gebiedje in de hersenstam dat verantwoordelijk is voor het grootste deel van de noradrenaline (NA) in de hersenen. Op circuitniveau verhogen hoge niveaus van NA de globale neurale gain (Berridge & Waterhouse, 2003), waardoor gedrag en leren worden vergemakkelijkt. Naast de lokale effecten van NA op neurale gain heeft NA een groot effect op de netwerkcommunicatie in de gehele hersenen. Dit komt omdat de LC de gehele cortex innerveert en NA-receptoren ruim aanwezig zijn in alle corticale gebieden (Aston-Jones en Waterhouse 2016; O'Donnell et al. 2012). Deze globale invloed ligt ten grondslag aan de hypothese dat het LC-NA-systeem fungeert als een netwerk-reset-systeem (Bouret en Sara 2005). Ondanks de wetenschap dat het LC-NA-systeem zo'n grote invloed op het hersenen heeft, zijn er over dit onderwerp maar weinig studies met menselijke proefpersonen gepubliceerd. Daarom wordt de bijdrage van het LC-NA-systeem aan de dynamiek van hersencommunicatie nog steeds niet goed begrepen. De studie die wij willen uitvoeren betreft een psychofarmacologisch onderzoek in combinatie met geavanceerde fMRI-acquisitie en -analysemethoden, waarmee we op een directe manier willen testen hoe veranderingen in noradrenerge activiteit de mate van communicatie tussen hersencircuits veranderen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het voorgestelde onderzoek is om de computationele en neurale mechanismen te karakteriseren waarmee onze farmacologische manipulatie van noradrenerge activiteit globale patronen van hersenactiviteit en -communicatie (fMRI functional connectivity) beïnvloedt. Om dit doel te bereiken, hebben we een aantal specifieke doelstellingen: 1) het effect bepalen van farmacologisch verhoogde NA-niveaus op de informatiestroom tussen hersengebieden; 2) onderzoeken of het effect van psychofarmacologisch verhoogde NA-niveaus op globale patronen van hersencommunicatie afhangt van de mentale staat van de proefpersoon (rust versus uitvoeren van inspannende mentale taak; zie Hernaus et al. 2017; van den Brink et al. 2016b); 3) een neurale netwerkmodel ontwikkelen waarmee de relatie tussen noradrenerge activiteit en globale hersencommunicatie beter begrepen kan worden.

Onderzoekopzet

De voorgestelde studie zal gebruik maken van een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, cross-over design. De studie bestaat uit een pre-screening/interview en twee testsessies. De deelnemers ontvangen één pil (placebo of atomoxetine) per sessie. We zullen de effecten onderzoeken van atomoxetine op hersenactiviteit en -communicatie tijdens aanhoudende aandacht en rust. De volgorde van de taken na de inname van atomoxetine wordt bepaald

door onze studiedoeleinden: de deelnemers worden eerst gescand tijdens een goktaak, een N-backtaak en in rusttoestand, met taakvolgorde gecounterbalanced en de resting-state fMRI scan ertussenin. Uit deze verzamelde data zullen maten van information flow (Cole et al. 2016) worden gedestilleerd. Na deze taken voeren de deelnemers de vigilantietaak en een filmkijktak uit, opnieuw met taakvolgorde gecounterbalanced en de resting-state fMRI scan ertussenin.

Drug interventie: Deelnemers ontvangen in een sessie 40 mg van de selectieve NA-transporterblokker atomoxetine (Navarra et al., 2008), oraal toegediend. De dosis van 40 mg is een typische startdosis die wordt gebruikt in de klinische praktijk, en die gemelde bijwerkingen van verhoogde hartslag bij hogere atomoxetinedoses vermijdt (Heil, et al., 2002). In de andere sessie, een week eerder of een week later, krijgen deelnemers een placebopil (125 mg lactosemonohydraat met 1% magnesiumstearaat), visueel identiek aan de atomoxetepil.

Algemene procedure: De voorgestelde studie zal bestaan uit twee sessies. De sessies zijn een week na elkaar op hetzelfde tijdstip van de dag gepland. In beide sessies voert de proefpersoon dezelfde taken uit. Het onderzoek start in het LUMC (afdeling Radiologie) in een gedragstestruimte en verhuist ongeveer 20 minuten daarna naar de fMRI-ruimte. Daarna gaat de deelnemer terug naar de gedragstestruimte. Met pauzes, tijd voor uitleg, tijd tot de drug gaat werken en het verplaatsen tussen locaties, duurt elke sessie ongeveer drie en een half uur. De taken zullen ongeveer 90 minuten na inname van de pil beginnen om ervoor te zorgen dat taken worden uitgevoerd tijdens piekbloedspiegels (Chamberlain, Muller, Blackwell, Robbins, et al., 2006; Graf et al., 2011). De totale scantijd bedraagt ongeveer 90 minuten per sessie. De laatste functionele scan zal ongeveer 2,5 uur na het innemen van de pil worden voltooid, binnen het tijdsbestek waarin het middel atomoxetine nog steeds een effect zou moeten hebben op cognitie (Sauer, Ring, & Witcher, 2005).

Inschatting van belasting en risico

Een enkele dosis atomoxetine heeft geen langdurige effecten, hetzij negatief of positief. Eerdere studies met eenmalige doseringen van 40-60 mg, waaronder twee 40-mg studies uitgevoerd in onze groep (P13.026 en P13.282), tonen aan dat deze dosis goed verdragen wordt door gezonde vrijwilligers. Kortetermijnbijwerkingen van 40 mg atomoxetine bij gezonde vrijwilligers zijn mild en betreffen meestal vermoeidheid, een licht verhoogde hartslag en een droge mond*bijwerkingen waarvan is aangetoond dat ze ongeveer 2 uur na de inname van het middel verdwijnen (Chamberlain, Muller, Blackwell, Clark, et al., 2006; Chamberlain, Muller, Blackwell, Robbins, et al., 2006). Voor sommige groepen brengt het gebruik van atomoxetine risico's op ernstige bijwerkingen met zich mee: personen met staar, met hart- en vaatziekten of monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers). We zullen daarom alleen proefpersonen includeren die een uitstekende lichamelijke gezondheid hebben en geen psycho-actieve medicatie gebruiken.

fMRI: Voor zover bekend zijn er geen risico's verbonden aan deelname aan een

fMRI-studie. MRI is een niet-invasieve techniek. Talrijke menselijke proefpersonen en patiënten hebben MRI ondergaan zonder duidelijke schadelijke gevolgen. Sommige mensen worden claustrofobisch als ze in de magneet worden geschoven en in deze gevallen zal de studie op verzoek van de proefpersoon onmiddellijk worden beëindigd.

Pupillometrie: Een MRI-compatibele oogtracker verzamelt tijdens de scansessies gedetailleerde maten van pupildiameter en oogpositie. De proefpersonen zullen niks merken van deze metingen en lopen geen significant risico op enig type letsel of ongemak als gevolg van dit aspect van het experiment.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333AK
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333AK
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, volwassen proefpersonen zonder voorgeschiedenis van neurologische aandoening / ziekte en geen contra-indicaties voor 3 Tesla MRI of atomoxetine, en geen persoonlijke relatie met de onderzoekers zullen worden opgenomen in deze studie. Alle deelnemers zullen rechtshandig zijn met een normaal zicht of contactlenzen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijke geschiedenis van hoofdtrauma, vroeggeboorte, leerstoornissen, neurologische of psychiatrische aandoeningen. Hartritmestoornissen, glaucoom, aangeboren oogafwijkingen, verziendheid, bijziendheid, hypertensie en gebruik van antidepressiva of psychotrope medicatie en mogelijke zwangerschap (bij volwassen vrouwen). MRI contra-indicaties, waaronder metalen implantaten en claustrofobie. Meer dan vijf sigaretten per dag roken - om tijdens de studie nicotineontwenningssverschijnselen te voorkomen. Alcoholgebruik <24 uur vóór het onderzoek, cafeïneconsumptie <3 uur vóór de studie. Deze criteria zullen worden beoordeeld aan de hand van een zelfrapportage vragenlijst die tijdens de pre-screening wordt toegediend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2021

Aantal proefpersonen: 36
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL73193.058.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 29-08-2022
Totaal aantal deelnemers: 36

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries