

De rol van stoornissen in het endocannabinoid system door stress in de vroege jeugd in de extinctie van angstherinneringen

Gepubliceerd: 12-03-2019 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het primaire doel van dit onderzoek is nagaan of het toedienen van een cannabinoïd effectiever is dan dat van een corticosteroïd om het uitdoven (extinctie) van angstherinneringen makkelijker te maken. Wij zullen dat doen in een experimenteel model...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Jeugdstress, endocannabinoid system en extinctie van angstherinneringen

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

posttraumatische stressstoornis; traumagerelateerde angststoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: by Radboud university medical center and China Scholarship

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: extinctie van angstherinneringen, het endocannabinoid system, neuroimaging, Stress in vroege jeugd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Metingen van het niveau van activiteit van het autonome zenuwstelsel (huidgeleiding, hartslagfrequentie, pupil verwijding) en subjectieve scores op een 5-punts schaal om de mate van verwachting van het optreden van de *unconditioned stimulus* (USs) bij angst-geconditioneerde cues een dag na extinctie (d.w.z. het leren dat de stimuli veilig zijn) te meten.

Secundaire uitkomstmaten

Neuroimaging gegevens (functionele en structurele opnames), chemische bepalingen (in speeksel en bloed), zelf-rapportage vragenlijsten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mishandeling, verlies van ouders, seksueel misbruik en andere traumatische ervaringen in de kindertijd komen helaas vaak voor in onze samenleving. Een daartoe ingerichte database toont dat stress en traumatische ervaringen vroeg in het leven predisponeren tot het ontwikkelen van stemmings- en angststoornissen, inclusief posttraumatische stressstoornis (PTSS), een stoornis die aanzienlijke beperkingen met zich meebrengt en gekenmerkt wordt door het voortdurend herinnerd worden aan het trauma door intrusieve flashbacks, levendige herinneringen, of terugkerende dromen. Patiënten kunnen moeite hebben met het zich concentreren, en met in- en doorslapen. Zij kunnen overmatig alert, prikkelbaar en agressief zijn. De frequentie van het blootstellen aan trauma's varieert van 50 tot 70% in verschillende landen, en PTSS heeft een life-time prevalentie van ca. 8% in zowel de VS als Europa. *Prolonged Exposure Therapy* (PE) is een empirisch-gevalideerde, eerste keuze

behandeling, waarbij herhaalde blootstelling aan angst-gerelateerde cues plaats vindt om tot *extinctie* (uitdoving) van de angst te komen en het voorkomen van vermijding van deze cues. Een aanzienlijk deel van de patiënten hebben echter een onvolledige behandelrespons of een onvoldoende blijvende verbetering, voornamelijk door het feit dat het extinctieleren, wat de kern-mechanisme is van de PE therapie, kwetsbaar is voor het weer terug laten keren van de aan de cues gekoppelde angst. Een veel belovende nieuwe strategie is het getimed toevoegen van farmacotherapie aan de exposure behandeling om zo het effect te versterken. Recente bevindingen wijzen er op dat het toedienen van hydrocortison, een synthetische vorm van het lichaamseigen stress-hormoon cortisol, de stress-adaptatie en de extinctie van angst-herinneringen verbetert. Het toedienen van hydrocortison voorafgaande aan de (op extinctie gebaseerde) exposure therapie gaf een grotere reductie van het totaal aan PTSS-symptomen in vergelijking met placebo. Een resultaat dat vooral verklaard werd door een significant betere bestendiging van het effect.

Van glucocorticoid hormonen is bekend dat zij synergistisch werken met anderen door stress geactiveerde neuromodulatie systemen, zoals noradrenaline en corticotropin-releasing factor (CRF), in het basolaterale complex van de amygdala (BLA), en zo een optimale versterking induceren van het bestendigen van lange termijn herinneringen van emotionele spanning-oproepende belevenissen. Recent onderzoek bij knaagdieren toont, dat glucocorticoid hormonen hun werking uitoefenen via het aanzetten van het endogene cannabinoïd (endocannabinoïd) systeem. Om deze reden heeft staat het endocannabinoïd systeem nu in de belangstelling voor de rol bij leren en geheugen, en in het bijzonder ook bij stress adaptatie en extinctie van herinneringen.

Het endocannabinoïd systeem bevat twee klassen van receptoren (CB1 en CB2), endogene cannabinoïden (eCBs; anandamide (AEA) en 2-arachidonylglycerol (2-AG)) en enzymen voor hun hydrolyse. AEA en 2-AG reguleren zowel de exciterende als inhiberende neurotransmissie in het brein en spelen daarmee een sleutelrol in de fine-tuning van neurale activiteit. Presynaptische CB1 receptoren (CB1Rs) komen vooral voor in de hippocampus, amygdala en prefrontale cortex. Zij moduleren het vuren van zowel exciterende glutamaterge als van inhiberende GABAerge neuronen in de amygdala. Zij spelen daarmee een belangrijke rol in emotioneel leren. Er is veel bewijs dat endocannabinoïden en exogene cannabinoïde stoffen cognitieve functies moduleren. Cannabinoïden belemmeren niet alleen het weer ophalen van herinneringen, maar zijn ook essentieel voor het vormen van nieuwe herinneringen, en hiermee ook voor de extinctie van angst-herinneringen.

Roozendaal en anderen hebben significante veranderingen aangetoond in het endocannabinoïd systeem van patiënten met PTSS, zoals een reductie in 2-AG en AEA en een upregulatie van CB1 receptoren. Pre-klinisch onderzoek suggereert dat *early-life stress* (ELS) verstoringen veroorzaakt in het endocannabinoïd systeem die hydrocortison ineffectief maken als adjuvant bij exposure therapie. Bovendien suggereren bevindingen van de groep van Roozendaal dat ELS blijvende

disfuncties te weeg brengen van het endocannabinoïd systeem en dat deze disfuncties verantwoordelijk zijn voor de lange term beperkingen in stress adaptatie en extinctie van angst-herinneringen. Dit suggereert dat patiënten met PTS S en ELS een verstoord endocannabinoïd systeem hebben en daardoor minder baat hebben bij exposure therapie.

Hoewel diermodellen nuttig zijn en soortgelijke bevindingen verwacht mogen worden bij mensen, is het nog niet bekend in welke mate de bevindingen uit het dieronderzoek geëxtrapoleerd kunnen worden naar mensen om effecten van ELS te verklaren. Het is goed mogelijk dat kritische perioden in de ontwikkeling van hersengebieden verschillen tussen soorten. Eerste resultaten van onderzoek bij gezonde vrijwilligers tonen, dat exogene cannabinoïden, zoals tetrahydrocannabinol (THC), extinctie leren inderdaad versterken. Een bijkomende, opvallende klinische observatie is dat een behoorlijk deel van patiënten met PTSS cannabis gebruiken als *zelfmedicatie* om hun symptomen te verlichten. Dit lijken in het bijzonder PTSS patiënten met een chronisch beloop verbonden met ELS.

Het huidige onderzoek zal in twee deelstudies het effect vergelijken van het toedienen van hydrocortison met het toedienen van THC bij gezonde vrijwilligers met en zonder ELS. Wij zullen THC geven in de vorm van Namisol®, een extract van natuurlijke cannabis. Namisol® kan eenvoudig oraal worden ingenomen. Het effect van Namisol® is onderzocht bij patiënten multiple sclerosis, dementie, chronische pancreatitis, postoperatieve chronische pijn, en patiënten die abdominale chirurgie ondergingen. Er is nog geen onderzoek gedaan naar het effect van Namisol® als adjuvant bij exposure therapie ter verbetering van symptomen van stress-gerelateerde stoornissen. Het doel van het huidige onderzoek is het bereiken van een *proof of concept*, namelijk, dat het toedienen van cannabinoïden en corticosteroïden verschillende effecten hebben op extinctie leren (als een experimenteel model voor exposure therapie) en de daarbij horende neurale correlaten afhankelijk van de aanwezigheid van ELT. Als onze hypothese bevestigd wordt kan dit vervolg krijgen in fase met klinisch onderzoek waarin het effect van het geven van een cannabinoïd of corticosteroïd vooraf gaande aan exposure therapie bij patiënten met PTSS met en zonder ELS onderzocht kan worden. Ons uiteindelijke doel is het verbeteren van de uitkomsten van exposure therapie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is nagaan of het toedienen van een cannabinoïd effectiever is dan dat van een corticosteroïd om het uitdoven (extinctie) van angst-herinneringen makkelijker te maken. Wij zullen dat doen in een experimenteel model van exposure therapie in gezonde individuen met ELS, in twee aparte deelstudies.

Bijkomende doelen:

1) Het onderzoeken van de uiteenlopende effecten van THC en hydrocortison op de

activiteit van relevante hersenstructuren (bijv. hippocampus, amygdala en linker anterieure temporaal lob) tijdens het ophalen van autobiographische herinneringen in groepen met en zonder ELS.

2) Het onderzoeken van de uiteenlopende effecten van THC en hydrocortison op de activiteit van de amygdala tijdens het verwerken van biologisch belangrijke prikkels in groepen met en zonder ELS.

3) Het vergelijken van de structurele morfologie (grijze stof, witte stof) tussen groepen met en zonder ELS.

4) Het vast stellen van het effect van ELS op biologische *markers* van het functioneren van het endocannabinoïd systeem (bijv. endocannabinoïden (AEA en 2-AG), CB1 gen DNA-methylatie en CB1 receptor expressie)

Onderzoeksopzet

We zullen in twee deelstudies een 2 (between) bij 2 (within) mixed factorieel crossover, double blind, placebo-gecontroleerd design gebruiken met als factoren ELS (met ELS vs. zonder ELS) and DRUG [deelstudie 1:hydrocortison (20mg) vs. placebo; deelstudie 2: THC (8mg)vs. placebo].

Onderzoeksproduct en/of interventie

Om de rol van het endocannabinoïd systeem in de extinctie van angst-herinneringen en stress adaptatie te onderzoeken, zullen we beproefde gedragsmatige en neuroimaging paradigma's gebruiken, waaronder (1) een klassieke >fear conditioning>, >extinction> en >recall> taak, (2) een autobiografische herinnering >recall> taak en (3) een >dynamic facial expression> taak. We zullen in twee deelstudies het effect bepalen van twee verschillende farmacologische interventies: THC (8mg), hydrocortison (20mg) in de angst-herinnering >recall> taak. Voor de controle conditie zullen we een >dubbele placebo procedure> gebruiken.

Inschatting van belasting en risico

Voor elk van de twee deelstudies bestaat het onderzoek uit een screening, klinische metingen, en de uitvoering van drie cognitieve taken die relevant zijn voor het aanleren van de koppeling van angst aan de cues en het afleren (de extinctie) buiten de MRI-scanner en het uitvoeren van twee cognitieve taken in te MRI-scanner. Verder worden er met de MRI-scanner zogenaamde *resting state* opnamen gemaakt en structurele opnamen. Deze metingen gebeuren tijdens een een-daagse screenings sessie, en twee twee-daagse test sessies. De screening zal ongeveer twee uur kosten. De test sessies zullen telkens op twee opeenvolgende dagen plaatsvinden, waarbij telkens de sessie op de eerste dag ongeveer zeven uur duurt en die op de tweede dag één uur.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Radboud University Nijmegen Medical Centre Department of Cognitive Neuroscience 9101
Postbus 9101 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Radboud University Nijmegen Medical Centre Department of Cognitive Neuroscience 9101
Postbus 9101 6500HB
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)

In elk van de twee deelstudies moeten deelnemers aan de volgende criteria voldoen:

Voor ELS en non-ELS groepen:

- Gezonde vrijwilligers, tussen 18 en 45 jaar oud
- Rechtshandig

- Voorgeschiedenis van cannabisgebruik (alleen voor substudie 2).

Voor de ELS groep:

Voldoen aan het inclusie criterium voor ELS van het instrument: *Maltreatment and Abuse Chronology of Exposure Scale (MACE-X)*. Er zijn 10 subschalen in MACE-X, het criterium voor elke subschaal is hieronder gegeven.

In de emotional neglect subschaal (de cut-off is 2 items van de 5).

In de parental non-verbal abuse subschaal, (de cut-off is 4 van de 6).

In de parental physical maltreatment subschaal, (de cut-off is 4 items).

In de parental verbal abuse subschaal, (de cut-off is 3 items van de 4).

In de sexual abuse subschaal, (de cut-off is 2 items van de 7).

In de witnessing interparental violence subschaal, (de cut-off is 2 items van de 5).

In de peer verbal abuse subschaal (de cut-off is 4 items van de 5).

In de peer physical bullying subschaal (de cut-off is 2 items van de 5).

In de physical neglect subschaal (de cut-off is 2 items van de 5).

In de witnessing violence to siblings subschaal (de cut-off is 1 item van de 4).

De mensen zullen geïnccludeerd worden als ze:

a) voldoen aan de criteria van een van de subscales (rekening houdend met alleen items onder de leeftijd van 10 jaar)

b) voldoen aan de criteria van meerdere subscales (ongeacht de leeftijd) als de som van het percentage van de cut-offs onder de leeftijd van 10 jaar gelijk staat of hoger is dan 100. Bijvoorbeeld: als een mogelijke proefpersoon 2 scoort in de sexual abuse subschaal, waarvan 1 item onder de leeftijd van 10 jaar is, en 5 scoort op de verbal abuse subschaal, waarvan 3 items onder de 10 jaar is, dan wordt deze proefpersoon geïnccludeerd op basis van de berekening $(1/2) * 100 + (3/4) * 100 = 125$

Voor de non-ELS groep: We willen in deze groep deelnemers recruteren die geen stressvolle gebeurtenissen hebben doorgemaakt in de kindertijd. De MACE-X heeft 6 subscales die ernstige kindermishandeling aantonen: emotional neglect, parental nonverbal emotional abuse, parental physical maltreatment, parental verbal abuse, sexual abuse, of witnessing interparental violence. Het criterium voor elke subscale is hieronder gegeven.

In de emotional neglect subschaal (de cut-off is 2 items van de 5)

In de parental non-verbal abuse subschaal (de cut-off is 4 items van de 6).

In de parental physical maltreatment subschaal (de cut-off is 3 items van de 4).

In de sexual abuse subschaal (de cut-off is 2 items van de 7).

In de witnessing interparental violence subschaal (de cut-off is 2 items van de 5).

Er zijn 4 subscales die minder relevant zijn bij ernstige kindermishandeling.

Het criterium voor elke subschaal is hieronder gegeven

In de peer verbal abuse subschaal (de cut-off is 4 items van de 5)

In de peer physical bullying subschaal (de cut-off is 2 items van de 5)

In de physical neglect subscaal (de cut-off is 2 items van de 5)

In de witnessing violence to siblings subscaal (de cut-off is 1 item van de 4)

We includeren mensen in de controle groep als ze:

a) een score van 0 hebben voor de 6 meest relevante subscales voor ernstige kindermishandeling (zoals hierboven omschreven)

En b) scoren onder de cut-off waarde bij de andere 4 subscales die minder relevant zijn bij ernstige kindermishandeling

Enc) niet scoren op een item in deze 4 subscales onder de leeftijd van 10 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In beide studies, zal een mogelijke proefpersoon bij het voldoen aan een van de volgende criteria worden geëxcludeerd van het onderzoek:

Voor beide groepen:, *

Body mass index lager dan 18.5 of hoger dan 30.

* Abnormaal gehoor of (ongecorrigeerd) abnormale visus.

* Normaal gebruik van psychotrope medicatie of recreatieve drugs vaker dan 1 keer per week

* Roken, meer dan een pak sigaretten per week en een zelf-gerapporteerd onvermogen om 24 uur voor de testdag te stoppen.

Gebruik van psychotrope medicatie of recreatieve drugs tijdens de periode van 1 week voor elke test sessie, en het gebruik van alcohol binnen de afgelopen 24 uur voor elke meting

* Regulier gebruik van corticosteroïden

* Huidige psychiatrische behandeling (bijv. ernstige stemmings stoornis, manie, anorexia nervosa, schizofrenie of borderline persoonlijkheidsstoornis)

* Huidige neurologische behandeling

*Huidige endocrinologische behandeling (bijv. pheocromacytoma, hyperthyroidisme, Cushing*s syndroom).

* Contraindicatie voor systemische hydrocortison (bv. ulcus ventriculi, ulcus duodeni, bepaalde infecties en oogproblemen die wijzen op een gesloten-kamerhoek glaucoom).

* Voorgeschiedenis van herhaalde (meer dan een keer) autonome problemen (bijv. vasovagale reflex syncope).

* Contraindicaties voor MRI scanning (bijv. pacemaker, geïmplanteerde metalen delen, deep brain stimulation, claustrofobie)

Metalen objecten in en op het lichaam (beugels, pacemaker, metalen delen, gehoorapparaten)

* Gebruik van medicatie die kan interacteren met hydrocortison (studie 1) of THC (studie 2). Voor hydrocortison, bijv. het nemen van mifepristone binnen 1 week voor de studie en tijdens de studie periode, voor THC, bijv. het nemen van rifampicin, ketoconazole, en omeprazol binnen 1 week voor de studie en tijdens de studie periode;

- * Cognitieve beperkingen (MMSE < 26)
 - * Zwangerschap
 - * Nachtdiensten
- Bekende verhoogde risico's bij THC of hydrocortison gebruik

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	03-10-2019
Aantal proefpersonen:	96
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Namisol
Generieke naam:	dronabinol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Amendement
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: 21224

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-004823-66-NL
CCMO	NL62274.091.18
OMON	NL-OMON21224