

Het effect van noradrenaline op bekrachtigingsleren en beslissingen

Gepubliceerd: 25-02-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van het voorgestelde onderzoek is het onderzoeken van de gedrags-, computationele en neurale mechanismes te begrijpen die ten grondslag liggen aan het effect van farmacologisch gemanipuleerde noradrenalineniveaus op bekrachtigingsleren en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51201

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Noradrenaline en beslissingen

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: bekrachtigingsleren, beslissingen, noradrenaline

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Gedragismaten: het effect van atomoxetine op bekrachtigingsleren, keuzereactietijd en consistentie van gemaakte keuzes.
- Computationale maten: parameterwaarden die nodig zijn om met het computationale model zo goed mogelijk de gedragismaten te verklaren in verschillende taakcondities en in de atomoxetine- versus de placebosessie.
- Psychofysiologische maten: taak-gerelateerde en taak-ongerelateerde veranderingen in pupilgrootte.
- Maten van hersenactiviteit: het effect van atomoxetine op taak-gerelateerde veranderingen in BOLD- of EEG-signaal.

Secundaire uitkomstmaten

- Psychometrische maten: state anxiety, trait anxiety, emotionele arousal als regressors voor gedrags-, fMRI- en EEG-analyses.
- Fysiologische metingen: cortisol en alfa-amylase uit speeksel, als regressor voor gedrags-, fMRI- en EEG-analyses

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Als mensen moeten kiezen tussen meerdere opties (acties), dan baseren ze de keus meestal op de verwachte waarde (opbrengst) van die opties. De uitkomst van die keuze (beloning of straf) kan dan gebruikt worden om de verwachte waarden van die opties bij te stellen. Hoewel er al veel onderzoek is gedaan naar

bekrachtigingsleren bij mensen en dieren, zijn de daaraan ten grondslag liggende breinmechanismes nog niet volledig bekend. Zo is het bekend dat mensen in omgevingen die aan sterke veranderingen onderhevig zijn geregeld kiezen voor een andere optie dan die met de hoogste verwachte waarde. De consensus is dat mensen dat doen om informatie te verzamelen over de andere opties die beschikbaar zijn - een fenomeen dat exploreren genoemd wordt. Volgens deze zienswijze ligt de basis van de (op korte termijn) suboptimale keus bij het beslissingsproces.

Een recente publicatie in Nature Neuroscience heeft deze zienswijze ter discussie gesteld. De auteurs gebruiken computationele modellen om te laten zien dat de oorzaak van (schijnbaar) exploratieve keuzes niet ligt in een keuze tijdens het beslissingsproces voor informatievergaring, maar in suboptimaal (*noisy*) bekrachtigingsleren: het bijstellen van verwachte waarden aan de hand van uitkomsten (beloning of straf) is onderhevig aan ruis, waardoor het systeem geen optimale representatie heeft van de verwachte waarden, en als gevolg daarvan af en toe een suboptimale beslissing maakt, die ten onrechte wordt geïnterpreteerd als rationeel verklaarbare exploratie.

In het Nature Neuroscience artikel wordt op overtuigende wijze de hypothese opgeworpen dat de mate van ruis in bekrachtigingsleren afhangt van de hoeveelheid in het brein aanwezige noradrenaline, een neurotransmitter die al eerder met exploratie in verband is gebracht. In het hier voorgestelde onderzoek gaan we die hypothese testen: door de hoeveelheid noradrenaline farmacologisch te manipuleren; door middel van fMRI van de hersenstam, waar de celkern ligt die noradrenaline produceert; en door het meten van pupildiameter (gecontroleerd voor luminantie), een index van centrale noradrenerge activiteit.

Doel van het onderzoek

Het doel van het voorgestelde onderzoek is het onderzoeken van de gedrags-, computationele en neurale mechanismes te begrijpen die ten grondslag liggen aan het effect van farmacologisch gemanipuleerde noradrenalineniveaus op bekrachtigingsleren en beslissingen. Op basis van de hypothese dat noradrenaline de precisie van bekrachtigingsleren reguleert, stellen we drie doelen:

- 1) het repliceren van recente bevindingen m.b.t. het effect van farmacologisch verhoogde noradrenalineniveaus op bekrachtigingsleren en beslissingen, zoals blijkt uit observeerbaar gedrag.
- 2) het fitten van de gedragsgegevens met computationele modellen van bekrachtigingsleren om te bepalen of de farmacologische manipulatie heeft op de precisie van bekrachtigingsleren en/of mate van exploreren tijdens het keuzeprocess.
- 3) het identificeren van de hersengebieden waar activiteit gemoduleerd wordt door verhoogde adrenalineniveaus, en het bepalen van hun rol in de regulatie van leerprecisie en keuzevariabiliteit.

Onderzoeksopzet

Het voorgestelde onderzoek zal bestaan uit twee afzonderlijke studies, die identiek zijn qua design maar verschillen in de methode waarmee hersenactiviteit wordt gemeten.

De voorgestelde studies zullen gebruik maken van een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, cross-over design. Beide studies bestaan uit een pre-screening/interview en twee testsessies. De deelnemers ontvangen één pil (placebo of atomoxetine) per sessie. We zullen ons richten op within-subject effecten van atomoxetine (versus placebo) op hersen- en pupilmaten tijdens bekrachtigingsleren en het nemen van beslissingen. Proefpersonen zullen worden gescand met een MRI-scanner of EEG terwijl ze een taak uitvoeren (restless two-armed bandit task), waarin proefpersonen herhaaldelijk moeten kiezen tussen meerdere opties, met het doel om een zo groot mogelijke geldbonus te verdienen.

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 atomoxetinepil.

Algemene procedure

De voorgestelde studies zullen 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 fMRI onderzoek start in het LUMC (afdeling Radiologie) in een gedragstestruimte en verhuist ongeveer 65 minuten daarna naar de fMRI-ruimte. Het EEG onderzoek vindt plaats in een EEG-lab in het Pieter de la Courtgebouw. 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 laatste functionele scan of EEG-opname 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). De totale scan/opnametijd bedraagt ongeveer 95 minuten per sessie for fMRI, and 70 min for EEG.

Inschatting van belasting en risico

Atomoxetine

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 nietinvasieve 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.

EEG

Voor zover bekend zijn er geen risico's verbonden aan deelname aan een EEG-studie. EEG is een nietinvasieve techniek. Talrijke menselijke proefpersonen en patiënten hebben EEG ondergaan zonder duidelijke schadelijke gevolgen. Sommige mensen worden claustrofobisch als ze in de EEG-ruimte zijn 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, EEG, 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 nicotineontwenningverschijnselen 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
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-05-2021
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2021
Soort:	Amendement

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	NL75588.058.20