

Sekseverschillen in de acute effecten van guanfacine op activatie van het brein-stress systeem in individuen met een milde alcoholverslaving

Gepubliceerd: 21-01-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om in kaart te brengen wat de rol is van het noradrenerge systeem bij sekse-specifieke activatie van de amygdala-prefrontale cortex bij individuen met een alcoholverslaving. Dit zal worden onderzocht door...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51610

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sekseverschillen, alcoholgebruik en negatieve emoties

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Stoornis in het gebruik van alcohol; alcoholverslaving

Aandoening

psychische stoornissen, alcoholverslaving

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit

Overige ondersteuning: Brain and Behavior Research Foundation 70.000 USA dollar

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alcohol afhankelijkheid, farmacologische MRI, guanfacine, sekseverschillen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van dit onderzoek is neurale activatie van de amygdala en veranderingen in amygdala-PFC connectiviteit in reactie op negatieve emotionele afbeeldingen (in vergelijking tot neutrale afbeeldingen).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomst maten zijn i) neurale activatie vande amygdala en veranderingen van amygdala-prefrontal cortex connectiviteit in reactie op alcohol-gerelateerde afbeelden (in vergelijking tot neutrale afbeeldingen), ii) subjectieve reacties (hunkering naar alcohol en opwindinge) in reactie op negatieve emotionele en alcohol-gerelateerde afbeeldingen (in vergelijking met neutrale afbeeldingen), iii) hart-slag variabiliteit in rust en iv) glutamaat concentraties in de dorsale anterieure cingulate cortex (dACC) v) resting state connectiviteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alcoholverslaving is een belangrijke risicofactor voor de wereldwijde ziektelast. Helaas zijn de huidige beschikbare behandelingen voor alcoholverslaving slechts matig succesvol. Hoewel de prevalentie van

alcoholverslaving 2-3 keer hoger is bij mannen dan bij vrouwen, is dit verschil in de afgelopen jaren steeds kleiner geworden, onder andere door een toename in prevalentie bij vrouwen.. Desalniettemin zijn vrouwen structureel genegeerd in verslavingsonderzoek, wat de ontwikkeling van broodnodige seksspecifieke behandelingen belemmert. Eerder onderzoek suggereert dat alcoholgebruik en terugval bij vrouwen sterker worden veroorzaakt door stress-gerelateerde factoren dan bij mannen. Onderzoek laat verder zien dat deze sekseverschillen in stressgerelateerd alcoholgebruik mogelijk worden gemedieerd door het noradrenerge systeem in de prefrontale cortex.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om in kaart te brengen wat de rol is van het noradrenerge systeem bij sekse-specifieke activatie van de amygdala-prefrontale cortex bij individuen met een alcoholverslaving. Dit zal worden onderzocht door sekseverschillen in de acute effecten van een $\alpha 2a$ - noradrenergic receptor agonist (guanfacine) op emotie-gerelateerde activatie van de amygdala-prefrontale cortex te meten aan de hand van taak-gerelateerde farmacologische MRI. Het wordt verwacht dat, onder invloed van een placebo, vrouwen met een alcoholverslaving sterkere emotionele cue-reactiviteit laten zien in de amygdala en minder amygdala-prefrontale cortex connectiviteit, dan mannen. Stimulatie van de $\alpha 2a$ - noradrenergic receptor met guanfacine zal naar verwachting emotionele cue-reactiviteit van de amygdala sterker verminderen in vrouwen dan in mannen, wat gepaard zal gaan met een versterking van amygdala-prefrontale cortex connectiviteit.

Onderzoeksoptzet

Gerandomiseerd, single-blind, placebo-gecontroleerde, cross-over farmacologische MRI studie.

Inschatting van belasting en risico

participanten zullen twee keer naar het Spinoza centrum moeten komen, voor een duur van 5 uur. Deze test sessies zullen bestaan uit een toestemmingsprocedure, het nagaan van alle in- en exclusiecriteria, het meten van hartslag en bloeddruk, het aanbrengen van 3 electrodes op de borst voor de hartslagvariabiliteit meting, het oraal toedienen van guanfacine / placebo en het maken van vragenlijsten. Dit deel zal ongeveer 60 minuten duren. Daarna zullen de deelnemers 3 uur vrij te besteden hebben (wachtijd totdat de guanfacine de Tmax heeft bereikt). gedurende deze 3 uur zal de deelnemer wel gemonitord worden op bijwerkingen en zal de hartslagvariabiliteit continue gemeten worden. In het laatste uur zal de MRI scan worden gemaakt (max van 45 minuten).

De emotionele cue-reactiviteits taak die tijdens de farmacologische MRI scan

wordt gemaakt, maakt gebruik van gestandaardiseerde afbeeldingen van de IPAS dataset, welke frequent gebruikt worden in zowel klinische als niet-klinische populaties. Er worden geen negatieve effecten verwacht van dit paradigma.

Guanfacine is regelmatig gebruikt als challenge in vergelijkbare farmacologische MRIs studies en in deze studies zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Daarnaast is guanfacine goedgekeurd voor de behandeling van ADHD bij adolescenten. Guanfacine kan acute cardiovasculaire effecten hebben (verlaging in hartslag en bloeddruk), maar met name de vertraagde afgifte variant die wij zullen gebruiken, wordt gekenmerkt met weinig bijwerkingen.

Hoewel de participanten geen direct voordeel hebben bij studiedeelname, zal de kennis die uit dit onderzoek resulteert bij kunnen dragen aan de ontwikkeling van sekse-specifieke behandelingen voor alcoholverslaving. Samenvattend wordt het risico voor deelname aan het onderzoek op nihil geschat.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit

van der Boerhorstraat 7
Amsterdam 1081 BT
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit

van der Boerhorstraat 7
Amsterdam 1081 BT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Voldoen aan in ieder geval 2 van de 11 DSM5 criteria voor een stoornis in het gebruik van alcohol
- leeftijd tussen de 25-45 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- MRI contra-indicaties
- aanwezigheid van cardiovasculaire ziekte
- aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren (e.g., plotseling flauwvalle zonder aanwijsbare reden, een familielide die voor de leeftijd van 60 is overleden ten gevolge van acute hartdood, een familielid met een pacemaker)
- een hartslag lager dan 60 bpm, of systolische bloeddruk lager dan 120, op de testdag
- Huidig gebruik van psychopharmaca (bijvoorbeeld ritalin, ssri's of medicatie die werkt op het cardiovasculaire systeem; CYP3A4-remmers)
- Geschiedenis van neurologische stoornissen
- voor vrouwen: zwanger zijn of borstvoeding
- Een indicatie van een stoornis in het gebruik van middelen, anders dan alcohol op basis van de "drug use disorder identification test". Exclusie wanneer de score hoger is dan 11.
- Het roken van meer dan 10 sigaretten per dag
- een positieve blaastest voor alcohol op de testdag
- BMI < 18 or > 30

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel: Cross-over

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	03-01-2022
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL79897.018.21