

Methodologisch onderzoek naar de dosis-responsrelatie, test-hertest betrouwbaarheid en tolerantie voor herhaalde blootstelling aan de experimentele paniekuitdaging met 35% kooldioxide bij CO2-gevoelige gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 20-09-2023 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Het onderzoeken van de dosis-responsrelatie, test-hertest betrouwbaarheid en tolerantie voor herhaalde blootstelling aan de experimentele paniekuitdaging met 35% kooldioxide bij CO2-gevoelige gezonde vrijwilligers, zoals gemeten met de PSL-IV...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53268

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Methodologische optimalisatie van de CO2 challenge

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

angststoornissen, Paniekstoornissen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research (CHDR)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angststoornis, CO2 inhalatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit onderzoek beoogt de primaire eindpunten van de volgende drie doelstellingen te verhelderen:

Het doel is om de frequentie en intensiteit van paniekaanvallen, geïnduceerd door een enkele versus een dubbele vitale capaciteitsinhalatie van 35% CO₂/65% O₂, te onderscheiden en te contrasteren. Dit zullen we bereiken door het verschil in pre- en post-CO₂ Challenge metriecken - specifiek PSL-IV, VAS Fear, en VAS Discomfort - te kwantificeren. Het doel is om eventuele statistisch significante verschillen in de frequentie en intensiteit van paniekreacties tussen deze twee inhalatiescenario's aan het licht te brengen.

Het doel is om de consistentie en betrouwbaarheid van paniekreacties, geïnduceerd door herhaalde inhalatie van dubbele vitale capaciteit 35% CO₂/65% O₂, bij CO₂-gevoelige, gezonde vrijwilligers te onderzoeken. Dit zullen we bereiken door het verschil in pre- en post-CO₂ Challenge metriecken - specifiek PSL-IV, VAS Fear, en VAS Discomfort - te kwantificeren tussen de eerste en

volgende inhalatietests. Het doel is om te bepalen of herhaalde blootstellingen leiden tot statistisch significante consistentie in de frequentie en intensiteit van paniecreacties onder de deelnemers aan het onderzoek.

Het doel is om de persistentie van de gevoeligheid voor de paniekverwekkende effecten van CO₂ bij gezonde deelnemers, die eerder als CO₂-gevoelig zijn geïdentificeerd, over een langere periode te onderscheiden en te contrasteren. We plannen dit te bereiken door de variatie in pre- en post-CO₂ Challenge metriecken, specifiek PSL-IV, VAS Fear, en VAS Discomfort, te kwantificeren tussen deze twee tijdstippen - initiële beoordeling en jaren later. Het uiteindelijke doel is om vast te stellen of er statistisch significante verschillen bestaan in de frequentie en intensiteit van paniecreacties over de tijd, wat duidt op een behouden gevoeligheid of verandering ten opzichte van de CO₂-uitdaging

Secundaire uitkomstmaten

- Onderzoeken van de effecten van enkelvoudige en (herhaalde) dubbele ademhaling 35% CO₂/65% O₂ op hartslag en bloeddruk bij CO₂-gevoelige gezonde vrijwilligers.
- Onderzoeken van de effecten van enkelvoudige en (herhaalde) dubbele adem 35% CO₂/65% O₂ op neuro-endocrien gemedieerde activering van het autonome zenuwstelsel en afgifte van orexine/hypocretine bij CO₂-gevoelige gezonde vrijwilligers.
- De relatie onderzoeken tussen baseline persoonlijkheids- en temperamentkenmerken en de individuele respons op CO₂ bij CO₂-gevoelige gezonde

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het CO₂-inhalatiemodel voor paniek heeft sinds de jaren 1980 zowel technische innovatie als relatief uitgebreide validatie ondergaan.

Patiënten met paniekstoornissen (PD) vertonen consistent de hoogste gevoeligheid voor CO₂, gevolgd door eerstegraads familieleden van PD-patiënten en gezonde vrijwilligers, die een concentratieafhankelijke gevoeligheid vertonen voor ingeademd CO₂. Bovendien verminderen geregistreerde anxiolytische medicijnen, toegediend in klinisch effectieve therapeutische doses, na verloop van tijd de gevoeligheid voor CO₂ bij gezonde vrijwilligers en patiënten.

Er zijn verschillende CO₂-schema's toegepast om paniekaanvallen (PA's) te induceren bij mensen. Hoewel zowel enkele als dubbele vitale capaciteit inhalaties van 35% CO₂/65% O₂ consistent panicogene effecten aantonen bij gezonde vrijwilligers en patiënten met paniekstoornissen (PD) of hun eerstegraads familieleden, varieert de CO₂-gevoeligheid van zowel vergelijkbare groepen patiënten als gezonde groepen tussen onderzoeksgroepen. Aangezien verschillende CO₂ toedieningsprotocollen, die zowel enkele als dubbele vitale capaciteit toedieningen omvatten, worden toegepast door verschillende onderzoeksgroepen, zouden verschillen in CO₂ gevoeligheid heel goed het resultaat kunnen zijn van onbedoelde methodologische variabiliteit. Het ontbreken van een gestandaardiseerde procedure om gevoeligheid voor CO₂ te testen belemmert daarom nauwkeurige vergelijkingen tussen testen die zijn uitgevoerd volgens verschillende protocollen. Een beter begrip van de vraag of een enkele of dubbele ademhaling 35% CO₂/65% O₂ voldoende is om PA's te induceren, zal naar verwachting bijdragen aan de validiteit van acute CO₂-inhalatie als hulpmiddel in pathofysiologisch onderzoek en in de vroege ontwikkeling van medicijnen voor het CZS.

De differentiële respons op enkele versus dubbele 35% CO₂ vitale capaciteit inhalatie van CO₂ moet nog systematisch worden onderzocht om het verder te valideren als experimenteel paradigma voor toekomstig gebruik. Voor zover wij weten is er nog niet eerder een onderzoek gepubliceerd waarin inhalatie van 35% CO₂ met enkele en dubbele vitale capaciteit in één onderzoek werd vergeleken. Daarom willen we de panicogene effecten onderzoeken van een enkele vs. een dubbele vitale capaciteit methode 35% CO₂ in gezonde vrijwilligers. We veronderstellen dat 35% CO₂ inhalatie met dubbele vitale capaciteit geassocieerd is met een hoger percentage proefpersonen die een paniekaanval ervaren in vergelijking met inhalatie met enkele vitale capaciteit.

Daarnaast is deze studie ook bedoeld om systematisch de test-hertest betrouwbaarheid van de CO₂ inhalatie challenge te onderzoeken bij gezonde vrijwilligers die gevoelig zijn voor de anxiogene effecten van CO₂ inhalatie. Eerder onderzoek heeft alleen intervallen van maximaal een paar weken onderzocht, waardoor het onduidelijk blijft of personen die gevoelig zijn voor de 35% CO₂ inhalatie challenge gevoelig blijven voor langere periodes, mogelijk jaren later.

Tenslotte wil deze studie onderzoeken of tolerantie of desensibilisatie optreedt bij gezonde vrijwilligers die eerder gevoelig waren voor de CO₂-uitdaging. Terwijl eerder onderzoek dit onderwerp heeft onderzocht bij patiënten met paniekstoornissen, bestaan er geen studies bij gezonde vrijwilligers die zijn geselecteerd op gevoeligheid voor de anxiogene effecten van de CO₂-uitdaging. Eerdere tolerantiestudies zijn uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, maar deze deelnemers waren niet geselecteerd op basis van hun gevoeligheid voor de anxiogene effecten van CO₂-inhalatie. Als er geen tolerantie optreedt na vier uitdagingen die een week van elkaar worden toegediend in de loop van een maand, zou dit het uitvoeren van toekomstige drieweg cross-over studies rechtvaardigen.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de dosis-responsrelatie, test-hertest betrouwbaarheid en tolerantie voor herhaalde blootstelling aan de experimentele paniekuitdaging met 35% kooldioxide bij CO₂-gevoelige gezonde vrijwilligers, zoals gemeten met de PSL-IV totaalscore, VAS Angst en VAS Ongemak.

Onderzoeksopzet

Een vijfbezoek studie design om de dosis-responsrelatie, test-hertest betrouwbaarheid en tolerantie voor herhaalde blootstelling aan de 35% koolstofdioxide experimentele paniekuittesting te onderzoeken bij 20 CO₂-gevoelige gezonde vrijwilligers. Uit de vijf geplande bezoeken zijn de bezoeken als volgt opgedeeld:

- Een enkele of dubbele vitale capaciteitsinhalatie van 35% CO₂/65% O₂ zal willekeurig worden verdeeld over een two-way cross-over deel bestaande uit bezoek 1 en bezoek 2. Tijdens het eerste bezoek zal de helft van de deelnemers (n=10) willekeurig een enkele vitale capaciteitsinhalatie van CO₂ ontvangen, terwijl de andere helft (n=10) een dubbele vitale capaciteitsinhalatie van CO₂ zal krijgen. Ongeveer een week later zullen de groepen wisselen; de groep die oorspronkelijk de enkele vitale capaciteitsinhalatie kreeg toegewezen, ontvangt

nu de dubbele vitale capaciteitsinhalatie en vice versa.

- Bezoeken 3, 4 en 5 volgen een vast patroon, waarbij alle deelnemers alleen een dubbele vitale capaciteitsinhalatie van 35% CO₂/65% O₂ ontvangen met ongeveer een week ertussen.

Op de eerste bezoek, voorafgaand aan de CO₂-uitdaging, worden de Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Dutch Personality Questionnaire (DPQ), en Cloninger Temperament Character Inventory (TCI) afgenomen. Om de ernst van de panieksymptomen te evalueren, zal elke deelnemer de PSL-IV, VAS Fear en VAS Discomfort invullen binnen vijf minuten voor en zo snel mogelijk (maar uiterlijk binnen 15 minuten) na de CO₂-uitdaging. Daarnaast zal de STAI Y1 worden afgenomen binnen 20 minuten voor en zo snel mogelijk na de CO₂-uitdaging. Gedurende de procedure worden vitale functies zoals bloeddruk en hartslag continu gemonitord. Ten slotte zullen biomarkers voor neuro-endocriene autonome zenuwstelselactivatie (plasma ACTH, cortisol en prolactine; speeksel alpha-amylase en cortisol) en plasma orexin-1 worden beoordeeld

Inschatting van belasting en risico

De CO₂ challenge is eerder door meerdere onderzoeksgroepen vastgesteld als een veilige en effectieve methode om panicogene effecten te onderzoeken bij gezonde vrijwilligers. Er zijn geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd, noch is er bewijs gevonden van een verhoogd risico op het ontwikkelen van een paniekstoornis (PD) als gevolg van deze tests. Daarom zijn de mogelijke CO₂-gerelateerde overhevelingseffecten onbestaand.

Het robuuste angstachtige gedrag dat CO₂ induceert in preklinische modellen weerspiegelt de ademhalings- en cardiovasculaire effecten die bij mensen worden waargenomen, waardoor acute CO₂-inhalatie een valide translationele angstuiddaging is. De fysiologische aard van CO₂ maakt real-time beoordeling van paniekaanvallen (PA's) in experimentele settings mogelijk. Dit model biedt ook de mogelijkheid om panicolytische effecten aan te tonen van nieuwe stoffen die actief zijn in het centrale zenuwstelsel (CZS) bij mensen. Meerdere studies uitgevoerd in het Centre for Human Drug Research (CHDR) hebben deze panicolytische effecten inderdaad geverifieerd. In meer dan 300 onderzoeken met gezonde vrijwilligers in het CHDR werd de CO₂-uitdaging veilig bevonden zonder ernstige bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gezonde mannen of vrouwen tussen 18 en 65 jaar (inclusief) op het moment van de screening, van wie in eerdere onderzoeken is aangetoond dat ze gevoelig zijn voor de panicogene effecten van de CO₂-challenge;
2. Gevoeligheid voor de angstinducerende effecten van 35% CO₂ inademing met dubbele ademhaling wordt gedefinieerd als een toename van voor de CO₂-uitdaging tot na de CO₂-uitdaging in het volgende: PSL-IV totaalscores ≥ 4 met ten minste 1-punt toename voor ten minste 4 van de in de PSL-IV gespecificeerde symptomen en een toename op de Visual Analog Scale (VAS) Angst van ten minste 25 mm;
3. BMI van 18-32 kg/m² (inclusief);
4. Ten minste 3 maanden niet roken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen met een klinisch significante huidige of vroegere persoonlijke of familiegeschiedenis van een psychiatrische stoornis zoals geclassificeerd door DSM-4 of DSM-5 criteria.
2. Huidige of vroegere geschiedenis van alcohol- of drugs misbruik of een afhankelijkheidstoornis van deze middelen in de afgelopen 12 maanden;
3. Klinisch significante ECG-afwijkingen;
4. Klinisch significante afwijking van de longen (bijv. COPD, astma, longfibrose) en hematologische ziekten met betrekking tot hemoglobine (bijv. thalassemie en sikkelcelziekte);
5. Belangrijke cardiovasculaire voorgeschiedenis, of verdenking op infarct, cardiomyopathie, hartfalen, TIA, angina pectoris, hartritmestoornissen, CVA;
6. Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van cerebraal aneurysma.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	26-10-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2023

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	NL84999.056.23