

# angstconditionering tijdens specifieke condities bij antisociale adolescenten: een neuroimaging studie.

Gepubliceerd: 20-12-2012 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het hoofddoel van deze studie is het bestuderen van (reversal) angstconditionering, beloning/strafgevoeligheid en risico gedrag in een klinische populatie adolescenten met een gedragsstoornis en in een groep gezonde controles en het bestuderen van de...

|                             |                                          |
|-----------------------------|------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                          |
| <b>Type aandoening</b>      | Psychiatrische en gedragsstoornissen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39929

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

angstconditionering en fMRI bij antisociale adolescenten

### Aandoening

- Psychiatrische en gedragsstoornissen NEG

### Synoniemen aandoening

gedragsstoornis - antisociaal gedrag

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** adolescenten, conditonering, gedragstoornis, MRI

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Differentiel BOLD-signaal in het angstconditioneringsnetwerk van het brein gedurende angstconditionering en gedurende beloning en straf gevoeligheid.

### Secundaire uitkomstmaten

-Angstconditionerings level (CS+ vs CS- differentiatie in huidgeleidings level, pupil dilatatie, zelf gerapporteerde arousal en emotionele beleving)

-Beloning en strafgevoeligheid (reactie tijd)

-risico nemend gedrag (aantal pompen tijdens risico nemend gedrag taak)

- Connectiviteit tussen hersen structuren welke betrokken zijn bij angstconditionering en beloning en straf doormiddel van Diffusion Tensor Imaging (DTI) technieken en resting-state fMRI (bijv amygdala en ventromediale prefrontale cortex) en de structuur door middel van structurele MRI.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In de psychiatrie worden jongeren welke een patroon van persistent en ernstig antisociaal gedrag laten zien gediagnosticeerd met \*disruptive behavior disorder\* (DBD). DBD is de meest gestelde diagnose in de kinder- en jeugdpsychiatrie. In de algemene populatie komt DBD ongeveer 5% voor. 30% van

deze kinderen/jongeren ontwikkeld in de volwassenheid een antisociale persoonlijkheidstoornis. Het is daarom relevant om de factoren die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan en het in stand houden van dit antisociale gedrag in kaart te brengen en van hieruit de mogelijkheid geven om interventies te ontwikkelen om dit gedrag te veranderen.

Een van de verklaringen voor het ontstaan van antisociaal gedrag is een verminderde angstconditionering. Dit zou leiden tot een gebrekkige gewetensontwikkeling en op die manier de kans op een antisociale ontwikkeling vergroten. Conform deze theorie is bij volwassen antisociale populaties aangetoond dat deze minder goed conditioneerbaar zijn dan controles. Een tweede (neurobiologisch) mechanisme dat gedacht betrokken te zijn bij het ontstaan van antisociaal gedrag is een onbalans tussen beloning en strafgevoeligheid. Antisociale individuen lijken te kiezen voor een onmiddellijk belonend antisociale strategie en lijken minder te geven om de lange termijn effecten van deze strategie. Er wordt daarom verondersteld dat antisociale individuen meer gevoelig zijn voor beloning en minder voor straf dan normale controles. Voorvloeiend uit de verhoogde gevoeligheid voor beloning en de verminderde gevoeligheid voor straf is meer risico nemend gedrag. Daarnaast is ook de mate waarin een kind zijn gedrag kan aanpassen aan veranderende omstandigheden (reversal learning) van invloed op het gedrag van een kind. Problemen in het vermogen om gedrag aan te passen leiden tot ongepaste vasthoudendheid van, in de nieuwe situatie ongepast, gedrag. Daarnaast kan het onvermogen om gedrag aan te passen frustratie oproepen bij het kind wat mogelijk zich uit in reactieve agressie, een van de uitingsvormen van antisociaal gedrag.

Slechts een studie heeft verminderde conditioneerbaarheid bij adolescenten (leeftijd 14 tot 18 jaar) met antisociaal gedrag gevonden. Hoewel nieuwe neuroimaging-technieken die bij angstconditionering betrokken hersengebieden en -functies beter in kaart hebben gebracht is er tot op heden slechts een studie, binnen onze groep, die gebruik maakt van fMRI om angstconditionering in antisociale adolescenten te bestuderen. Daarnaast zijn er nog geen studies verricht die bestudeerd hebben of de verminderde conditionering, de verhoogde gevoeligheid voor beloning en de verlaagde gevoeligheid voor straf afhankelijk zijn van experimentele condities. Ten slotte is ook de relatie tussen beloning/strafgevoeligheid en de mate van risiconemend gedrag nooit eerder bestudeerd. (zie voor verdere toelichting §1 van het protocol)

Daarom is het doel van deze studie om het effect van drie experimentele condities (een basis conditie, een methylfenidaat conditie en een placebo conditie) te bestuderen op neurobiologische mechanismen welke betrokken zijn bij het ontwikkelen van antisociaal gedrag (verstoorde angstconditionering, hogere gevoeligheid voor beloning en lagere gevoeligheid voor straf). Om het effect van bovenstaande interventies op de neurologische substraten (functioneren van relevante gebieden in het brein, de connectiviteit tussen deze gebieden en hun structuur) betrokken bij angstconditionering en beloning en straf gevoeligheid bij DBD patiënten, wordt een functionele neuroimaging studie voorgesteld.

De volgende hypothesen zullen worden getest:

1. Adolescenten met een DBD diagnose zullen verminderde angstconditionering vertonen vergeleken met gezonde controles in de basis conditie. Dit zal geassocieerd zijn met verminderde functie, connectiviteit en structuur van de hersengebieden betrokken bij angstconditionering.
2. DBD adolescenten zullen verminderde omkering van angst laten zien in vergelijking met gezonde controles.
3. DBD adolescenten zullen meer gevoeligheid vertonen voor beloning en minder gevoelig zijn voor straf in vergelijking met gezonde controles in de basis conditie. Deze verschillen zullen gerelateerd zijn in functionele verschillen in hersenactivatiepatronen.
4. Bij DBD adolescenten zal de angstconditionering gepotentieerd zijn in de methylfenidaat conditie vergeleken met de placebo conditie en de basis conditie.
5. Bij DBD adolescenten zal methylfenidaat de gevoeligheid voor beloning verlagen en de gevoeligheid voor straf verhogen, vergeleken met de placebo conditie en de basis conditie.
6. DBD adolescenten zullen meer risico nemend gedrag vertonen vergelijken met gezonde controles
7. Meer risico nemend gedrag zal samenhangen met verhoogde gevoeligheid voor beloning en verlaagde gevoeligheid voor straf.

## **Doel van het onderzoek**

Het hoofddoel van deze studie is het bestuderen van (reversal) angstconditionering, beloning/strafgevoeligheid en risico gedrag in een klinische populatie adolescenten met een gedragstoornis en in een groep gezonde controles en het bestuderen van de beïnvloedbaarheid van angstconditionering en beloning/strafgevoeligheid door condities tijdens het onderzoek tijdelijk te wijzigen. Bovenstaande zal onderzocht worden door middel van fMRI. Daarbij zal ook de connectiviteit tussen de bij fear conditioning en beloning/strafverwerking betrokken hersengebieden worden onderzocht middels DTI, terwijl ook de structuur middels T1-gewogen MRI zal worden onderzocht. Tevens zal de mate van risico nemend gedrag bestudeerd worden en de samenhang met beloning en strafgevoeligheid. Door middel van bovenstaande zal meer inzicht ontstaan in de aetiologie van antisociaal gedrag en de mogelijke beïnvloedbaarheid hiervan.

## **Onderzoeksopzet**

Het betreft een niet-therapeutische experimentele studie bij een groep klinisch proefpersonen met een DBD diagnose met daarbij gezonde controle proefpersonen. Hierbij zullen de proefpersonen dubbel-blind in verschillende experimentele condities onderzocht worden.

Voorafgaand aan het MRI protocol zal data verzameld worden met betrekking tot psychiatrische en psychologische gegevens en omgevingsfactoren middels (semi) gestructureerde interviews en vragenlijsten bij de adolescenten en een van zijn

verzorgers. Tevens zal een computertaak worden afgenomen welke risico nemend gedrag meet. 75 DBD patiënten zullen gerandomiseerd worden over 3 verschillende condities. (zie protocol flowchart pagina 20). De verschillende condities zullen bestaan uit een basis conditie, een methylfenidaat conditie en een placebo conditie. De gezonde controles zullen het protocol doorlopen als in de basis conditie (zie protocol §5.2).

In het originele protocol zouden 25 DBD patiënten het protocol doorlopen in de basis conditie. Echter, door langzamer dan verwachte deelnemers aantallen van DBD patiënten en een kortere beschikbaarheid van de MRI scanner, vanaf september 2014 (datum afhankelijk van oordeel CCMO) zal de randomisatie plaats vinden over twee condities (placebo of methylfenidaat) in plaats van de boven beschreven drie condities. Daarnaast geeft het toevoegen van een reversal fase de mogelijkheid om twee neurobiologische eigenschappen van antisociaal gedrag in een paradigma te testen.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

1 groep DBD adolescenten (n=25) krijgt eenmalig Methylfenidaat (0.3-0.4mg/kg) in capsules van 5 mg. 1 groep DBD adolescenten (n=25) krijgt eenmalig een placebo in hetzelfde aantal capsules als de Methylfenidaat groep

### **Inschatting van belasting en risico**

DBD proefpersonen zullen 1 keer een huisbezoek ondergaan waarbij een gestructureerde interview en vragenlijsten worden afgenomen. Het tweede deel van het onderzoek is een bezoek aan het scancentrum. Dit duurt bij elkaar 2 uur en een kwartier, waarvan het scanprotocol 50 minuten in beslag neemt. Gezonde controle adolescenten zullen 1 keer een huisbezoek ondergaan van 2 uur en een bezoek aan het scancentrum van 2 uur en een kwartier. Het huisbezoek duurt mogelijk korter dan twee uur omdat gezonde controle adolescenten minder gedragsproblemen zullen rapporteren waardoor het interview mogelijk minder lang zal duren.

Daar de enige gewonden tot nu toe in MRI-scanners zijn veroorzaakt door onbedoelde aanwezigheid van ferromagnetische materialen of cardiale pacemakers, is het risico van de magnetische velden in de MRI bij een juist gebruik (waaronder screening voor deze materialen) te verwaarlozen volgens de huidige wetenschappelijke inzichten. Het geluid in MRI-scanners kan luid zijn en kan in theorie lijden tot een zwak en tijdelijk gehoorverlies. Bij het gebruik van de beschikbare oordopjes is aangetoond dat een voldoende afname van het geluid bereikt wordt. Tevens zal een extra kop telefoon in protocol worden opgenomen, welke verdere vermindering van het geluid zal bewerkstelligen. Letsel door MRI-procedures in ons onderzoek is dan ook niet te verwachten (zie protocol pagina 9).

Om de last van de scanprocedure te minimaliseren, wordt de maximale duur van het scannen beperkt tot vijftig minuten. Uit contact met andere onderzoekers

met blijkt dat 15-jarigen over het algemeen een MRI procedure van een uur goed kunnen verdragen. In een studie bij 16 adolescenten (gemiddelde leeftijd 12,8) met een DSM-IV diagnose van angststoornissen, welke men zou verwachten gemakkelijk te worden belast tijdens een dergelijke procedure, verdroegen en voltooiden allen een fMRI angstconditionering protocol. Bovendien, zoals de gedragscode met betrekking tot niet-therapeutisch onderzoek bij minderjarigen met MRI (zoals aangegeven door de CCMO) vereist, krijgen de deelnemers de mogelijkheid om eerst te oefenen in een mock-scanner. Dit zal de stress verminderen tijdens het protocol.

Het gebruik van een US kan een lichte ongemak voor de deelnemers veroorzaken, vanwege de aversieve aard. De US wordt al gebruikt in de lopende studie van M. Cohn (ABR 28844) met hoofdzakelijk hetzelfde fMRI protocol als hier beschreven, met goedkeuring van de METC van het VUmc. We hebben alternatieve modaliteiten voor een US onderzocht en hebben ontdekt dat een elektrische prikkel de enige betrouwbare US is voor onze fMRI procedure. Bijvoorbeeld, een aversief geluid is moeilijk om te gebruiken als US tijdens fMRI scannen als gevolg van achtergrondlawaai en kan leiden tot gehoorschade als gevolg van de onmogelijkheid om het volume goed af te stellen. Een elektrische prikkel is de meest gebruikte US in de angstconditionering literatuur, en is waarschijnlijk de meest valide en robuuste US in fMRI angstconditionering paradigma's in vergelijking met andere mogelijkheden. Deze US wordt meestal goed verdragen en veroorzaakt geen verwondingen. In ons laboratorium zijn er onderzoekers en technische ondersteuning die ervaring hebben met fMRI angstconditionering paradigma's en het gebruik van de bijbehorende apparatuur, zorgen voor het juiste gebruik. Om de last van het gebruik ervan te minimaliseren, zal de intensiteit individueel worden gekalibreerd op een "vervelend, maar pijnloos" niveau (zie protocol §5.2). De US zal gegeven worden aan de enkel in plaats van meer bedreigend of kwetsbare gebieden. Ook het gebruik van een partiële bekrachtigingstrategie zal het aantal US verminderen tot twaalf.

Na een goede screening voor contra-indicaties, is het risico op ernstige bijwerkingen bij het gebruik van methylfenidaat te verwaarlozen. Lichamelijk onderzoek (bloeddruk, hartslag en auscultatie van het hart) zal worden uitgevoerd door de uitvoerende onderzoeker, een arts die ervaring heeft met het voorschrijven van methylfenidaat bij adolescenten. Onlangs is uit grote studies bij kinderen en adolescenten gebleken dat het gebruik van stimulerende middelen niet wordt geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire incidenten, noch tijdens het gebruik, noch in de periode daarna. Daarnaast is het waarschijnlijk dat veel DBD proefpersonen al bekend zijn met methylfenidaat. Methylfenidaat is een veel voorgeschreven medicament bij jongeren met ODD of CD, met of zonder ADHD en is bewezen effectief in het verminderen van gedragsproblemen. Het is daarom zeer waarschijnlijk dat de deelnemers aan de voorgestelde studie al gebruik maken van methylfenidaat, gebruik hebben gemaakt van methylfenidaat of zullen worden geadviseerd om methylfenidaat te gebruiken in de nabije toekomst. In het algemeen geeft het gebruik van methylfenidaat geen of slechts milde bijwerkingen en zijn deze van voorbijgaande aard. Bijwerkingen verdwijnen na uitwerking van de medicatie (ongeveer vier uur na inname). Studies hebben aangetoond dat een enkele dosis van 0,5-0,6 mg /kg goed

wordt verdragen (zie protocol pagina 9).

## Contactpersonen

### Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

rijksstraatweg 145  
Duivendrecht 1115 AP  
NL

### Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

rijksstraatweg 145  
Duivendrecht 1115 AP  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

DBD: Proefpersoon is gediagnosticeerd met ODD (oppositionele opstandige gedragsstoornis) en/of CD (antisociale gedragsstoornis). De diagnose zal bevestigd worden met een gestandaardiseerd psychiatrisch interview (DISC).

HC: IQ, SES en leeftijd gelijk aan een adolescent in de basis conditie. SES in dezelfde

categorie, IQ 5 punten boven of onder en maximaal een maand ouder of jonger.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

DBD: Metaalsplinters in het oog. Cardiale pacemaker, metalen vaatclips, cochlea-implantaat, kunst-hartkleppen, andere implantaten of metalen objecten in het lichaam (bv. niet-verwijderbare piercings) die niet compatibel zijn met een sterk magnetisch veld. Gebruik van medicatie die de hersenfunctie beïnvloedt, behalve methylfenidaat die voor de duur van drie dagen, vanaf de twee dagen voorafgaande aan het MRI-onderzoek, gestopt kunnen worden. Stoornissen in het autisme spectrum, syndroom van Gilles de la Tourette, in het verleden meegemaakte of op dit moment doormakende psychose, hoofdtrauma in de voorgeschiedenis, steroïde gebruik en IQ lager dan 80. Contra-indicaties voor het gebruik van Methylfenidaat. (Zie protocol pagina 22)

HC: Metaalsplinters in het oog. Cardiale pacemaker, metalen vaatclips, cochlea-implantaat, kunst-hartkleppen, andere implantaten of metalen objecten in het lichaam (bv. niet-verwijderbare piercings) die niet compatibel zijn met een sterk magnetisch veld. Gebruik van medicatie die de hersenfunctie beïnvloedt. ODD, CD, ADHD, stoornissen in het autisme spectrum, syndroom van Gilles de la Tourette, in het verleden meegemaakte of op dit moment doormakende psychose, hoofdtrauma in de voorgeschiedenis, steroïde gebruik en IQ lager dan 80. Contra-indicaties voor het gebruik van Methylfenidaat. (Zie protocol pagina 22). Een levensgeschiedenis van antisociaal gedrag.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek     |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                  |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd            |
| Blinding:        | Dubbelblind               |
| Controle:        | Placebo                   |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk |

### **Deelname**

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestopt |
| (Verwachte) startdatum: | 01-05-2014      |



Aantal proefpersonen: 83  
Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 20-12-2012  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 07-10-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 21639  
Bron: Nationaal Trial Register  
Titel:

### In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL39716.000.12 |
| OMON     | NL-OMON21639   |