

Vader Proeven: Hormonale Experimenten op Prenataal en Postnataal Ouderschap

Gepubliceerd: 11-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

In een randomized control trial zullen de volgende hypothesen getest worden: intranasale toediening van oxytocine en vasopressine hebben effect op de neurale en gedragsmatige reacties op babysignalen en signalen van bedreiging van het kind. *...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44021

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vader proeven

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

n.v.t.

Aandoening

onderzoek heeft geen betrekking op aandoening, maar bestudeert effecten van hormonen op vaderschap

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: European Research Council

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hormonen, neurologische beeldvorming, ouderschap, vaders

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De eerste primaire onderzoeksvariabele is hersenactiviteit gerelateerd aan (1) opwindings/saillantie (amygdala, ventraal striatum), (2) reflexief ouderschap (hypothalamus), (3) emotieregulatie (insula, mediale prefrontale cortex, anterior cingulate cortex), en (4) cognitieve/empatische processen (insula, inferior frontale en orbitaal frontale gyri, temporoparietale kruising. We zullen de effecten van oxytocine en vasopressine op activatie in deze gebieden gedurende "verwerking van babysignalen" en "verwerken van bedreiging van het kind" taken onderzoeken. Deze taken zijn ontworpen om een beschermende respons op te roepen (affiliaties versus defensies).

De tweede primaire onderzoeksvariabele is ouderschapsgedrag, waaronder "handgrip gedurende het luisteren naar babyhuilgeluiden (Bakermans-Kranenburg, van IJzendoorn, Riem, Tops, & Alink, 2012) sensitiviteit (*kwaliteit van ouderschapstaak"), betrokkenheid (*kwantiteit van ouderschapstaak*), en bescherming (*Enthusiaste vreemdeling paradigma*, (Mah, Bakermans-Kranenburg, Van, & Smith, 2015). We zullen de effecten van oxytocine en vasopressine op deze ouderschapsgedragingen onderzoeken.

Secundaire uitkomstmaten

We zullen onderzoeken in welke mate de effecten van oxytocine en vasopressine gemodereerd worden door ervaringen uit vader's vroege kindertijd.

Ook zullen we oxytocine, vasopressine, testosteron en estradiol levels in het speeksel en bloed meten. Vasopressine en oxytocine zullen gemeten worden om kruisreacties te meten (oxytocine-vasopressine). Testosteron en estradiol zullen gemeten worden om mechanismen te onderzoeken (testosteron - estradiol -oxytocine; testosteron - vasopressine).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dieren staat het ouderschap onder sterke hormonale controle. Het zou naïef zijn om te denken dat dit anders is voor mensen. Studies in mensen tonen aan dat oxytocine en vasopressine niveaus gerelateerd zijn aan de interactie tussen ouder en kind (Apter-Levi, Zagoory-Sharon, & Feldman, 2014; Atzil, Hendler, Zagoory-Sharon, Winetraub, & Feldman, 2012; Bick & Dozier, 2010; Feldman, Gordon, Schneiderman, Weisman, & Zagoory-Sharon, 2010). Bovendien beïnvloedt experimentele manipulatie van oxytocine en vasopressine niveaus ouderlijk gedrag en de neurale verwerking van babysignalen (Cohen-Bendahan, Beijers, van Doornen, & de Weerth, 2015; Naber, van IJzendoorn, Deschamps, van Engeland, & Bakermans-Kranenburg, 2010; Riem et al., 2011).

We stellen een gerandomiseerd, dubbelblind placebo gecontroleerd within-subject onderzoek voor om inzichten te verkrijgen in de hormonale en gedragsmatige dynamieken van de rol van de vader in een kritische fase van het ouderschap: de overgang naar het hebben van een eerste kind. De focus ligt op de 50% van ouders die in onderzoek en tot zeer recentelijk ook in gezinsbeleid veelal genegeerd zijn: vaders. In de meeste westerse landen is de deelname van vaders aan het ouderschap over de laatste decennia toegenomen. Hoewel de deelname van vaders aan de opvoeding van kinderen in de meeste gezinnen bescheiden is, betekent dat niet dat de rol van de vader irrelevant is voor de ontwikkeling van het kind (Kok et al., 2015), of dat deze rol vaststaat en niet veranderbaar is.

Een speciale focus ligt op een dimensie van het ouderschap die veel aandacht heeft gekregen in dieronderzoek, maar die, ondanks zijn evolutionaire belang, weinig is onderzocht in mensen: de rol van de ouder als beschermer. Bescherming is een cruciaal aspect van menselijk ouderschap. Dit wordt wellicht het best duidelijk wanneer ouderlijke bescherming afwezig is, bijvoorbeeld in

het geval van verwaarlozing of fysieke kindermishandeling. Verwaarlozing heeft de hoogste prevalentie van alle vormen van kindermishandeling en heeft serieuze consequenties voor vele domeinen van de ontwikkeling van het kind (Gilbert et al., 2009). Fysieke mishandeling piekt in de vroege kindertijd, en baby huilgeluid staat bekend als trigger van vroege lichamelijke mishandeling (Barr, Trent, & Cross, 2006).

In een invloedrijk paper stellen Shelley Taylor en haar collega's het tend-and-befriend model voor als alternatief voor het fight-or-flight model van gedragsrespons op stress (Taylor et al., 2000). Tending, het beschermen en verzorgen van de nakomelingen, en befriending, het vormen en onderhouden van interpersoonlijke relaties met soortgenoten, worden voorgesteld als strategieën die vrouwen gebruiken om zichzelf en hun nakomelingen te beschermen in tijden van stress. Een centrale rol in dit model is toegeschreven aan oxytocine, een hormoon dat de neuro-endocrine basis vormt voor affiliatie in sociale groepen. Een tweede hormoon dat een rol zou kunnen spelen in beschermend vaderschap is vasopressine. In mannen wordt het vasopressine niveau geassocieerd met agressief gedrag (Coccaro, Kavoussi, Hauger, Cooper, & Ferris, 1998). Bovendien wordt vasopressine specifiek geassocieerd met protectieve agressiviteit, terwijl het geslachtshormoon testosteron gerelateerd wordt aan agressief gedrag in het algemeen (van Anders, Goldey, & Kuo, 2011). Verschillende studies tonen aan dat het vasopressine niveau gerelateerd is aan de mate van ouderlijke agressie tegenover een mannelijke indringer (Nephew & Bridges, 2008; Nephew, Byrnes, & Bridges, 2010).

In onderzoek naar kwaliteit van het ouderschap is ouderlijke sensitiviteit een belangrijk construct. Sensitiviteit refereert naar de vaardigheid om aandacht te geven aan babysignalen en om snel en gepast te reageren (Ainsworth, Bell, & Stayton, 1974). Onderzoek laat consistent zien dat vaders minder sensitief zijn naar hun baby's en peuters dan moeders (Barnett, Deng, Mills-Koonce, Willoughby, & Cox, 2008; Hallers-Haalboom et al., 2014; Schoppe-Sullivan et al., 2006; Volling, McElwain, Notaro, & Herrera, 2002), hoewel het zien van baby's evenveel motiverende waarde voor mannen en vrouwen (Parsons et al., 2011). Net als bij moeders, is een hogere mate van sensitiviteit van vaders gerelateerd aan gunstige uitkomsten bij het kind (Lewis & Lamb, 2003). Sensitief ouderschap begint bij het verwerken van babysignalen, wat beïnvloed wordt door het oxytocine niveau (Riem et al., 2011), maar misschien ook door het vasopressine niveau. Oxytocine en vasopressine spelen mogelijk ook een rol bij het verwerken van babysignalen door vaders, maar de richting van deze associatie is nog onduidelijk. Het blootleggen van ouderlijke hersenactivatiepatronen in respons op babystimuli door middel van fMRI heeft onze kennis over de neurologische processen die betrokken zijn bij ouderlijke sensitiviteit vergroot. Hersengebieden waarvan verwacht wordt dat deze een belangrijke rol spelen bij het ouderschap zijn circuits gerelateerd aan (1) opwindings/saillantie (amygdala, ventraal striatum), (2) reflexief ouderschap (hypothalamus), (3) emotieregulatie (insula, mediale prefrontale cortex, anterior cingulate cortex), en (4) cognitieve/empatische processen (insula, inferior frontale en orbitaal frontale gyri, temporoparietale kruising) (Parsons, Young, Murray,

Stein, & Kringelbach, 2010; Swain et al., 2014). Neurale systemen waarbij deze gebieden betrokken zijn worden geactiveerd wanneer ouders worden blootgesteld aan kinderstimuli in fMRI studies. Effecten van oxytocine en vasopressine op de amygdala, insula, mediale prefrontale cortex, en inferiore frontale gyrus zijn vastgesteld in vrouwen (Atzil et al., 2012; M. M. Riem et al., 2011).

Replicatie in aanstaande vaders is nodig.

De amygdala speelt een centrale rol in beschermend ouderschap. De amygdala functioneert als een alarm om signalen van bedreiging door te geven. Baby's zijn belonende gehechtheidsobjecten, die ouderlijke zorg en aandacht oproepen. Deze zorg en aandacht versterken de bescherming van het kind tegen mogelijke gevaren (Szechtman & Woody, 2004). Bovendien versterkt oxytocine de belonende aard van de baby doordat het de afgifte van opiaten verhoogd (Depue & Morrone-Strupinsky, 2005), en een hogere beloning roept verhoogde stress en bescherming op in de aanwezigheid van een bedreiging.

Connectiviteitsanalyses focussen op circuits die betrokken zijn bij de gecoördineerde activiteit van uit elkaar gelegen hersengebieden. Deze analyses zijn belangrijk voor het onderzoek naar hoe hersendelen samenwerken in reactie op babysignalen. Bos, Panksepp, et al. stellen een model voor dat hormonale effecten op connectiviteit beschrijft. Volgens dit model verschuift oxytocine activiteit naar prefrontale gebieden door in te werken op de amygdala, terwijl vasopressine connectiviteit tussen de amygdala en hersenstam activeert (Bos, Panksepp, Bluthé, & van Honk, 2012). In het huidige voorstel zullen we dit model testen in relatie tot het verwerken van baby huilgeluid en beschermend ouderschap. Eerder onderzoek laat zien dat huilgeluid van eigen kinderen een sterkere hersenactivatie oproept dan de huilgeluiden van onbekende baby's (Parsons et al., 2010; Swain et al., 2014), terwijl moeders een sterker niveau van activatie laten zien dan vaders.

In de hier voorgestelde serie van randomized controlled trials, zullen vaders prenataal en postnataal geobserveerd worden, zowel met hun eigen kind (postnataal) als met een baby simulator (prenataal), en met experimenteel gemanipuleerde babystimuli (prenataal en postnataal). We zullen de effecten van hormoontoediening (oxytocine en vasopressine) op het verwerken van babyhuilen, beschermend ouderschap, en de kwantiteit (betrokkenheid) en kwaliteit (sensitiviteit) van vader-kind interacties. Het onderzoeken van de effecten van hormoon toediening op het verwerken van babysignalen, bescherming, betrokkenheid en sensitiviteit kan mogelijk helpen bij het blootleggen van de mechanismen van effectief ouderschap.

Doel van het onderzoek

In een randomized control trial zullen de volgende hypothesen getest worden: intranasale toediening van oxytocine en vasopressine hebben effect op de neurale en gedragsmatige reacties op babysignalen en signalen van bedreiging van het kind.

* Oxytocine en vasopressine moduleren activatie in de

'ouderschapshersensystemen' gerelateerd aan opwinding, reflexieve verzorging en cognitieve/empathische verwerking.

* Oxytocine zal de connectiviteit van de amygdala en prefrontale gebieden verhogen, en vasopressine zal de connectiviteit van de amygdala en de hersenstam verhogen.

* In reactie op gevaar voor het kind, zal oxytocine een affliatieve reactie bevorderen, en vasopressine een defensieve reactie,

Onderzoeksopzet

We zullen een gerandomiseerd, dubelblind placebo gecontroleerd within-subject design toepassen. De within-subject experimenten zullen uitgevoerd worden in drie fases van het ouderschap: prenataal (leeftijd van het kind = - 3 maanden), vroeg postnataal (leeftijd van het kind = + 2 maanden) en laat postnataal (leeftijd van het kind = +7 maanden). In elke fase van het ouderschap, zullen 40 vaders het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) bezoeken voor drie experimentele sessies binnen een periode van drie weken.

Alle within-subject experimenten bestaan uit drie condities: intranasale toediening van (1) 24 IU oxytocine, (2) 20 IU vasopressine, en (3) een placebo. De drie condities impliceren zes mogelijke volgorders van condities, en toewijzing van deelnemers aan de volgorde van toediening zal random zijn. Toediening zal dubbelblind zijn.

We verwachten dat de dataverzameling ongeveer 1.5 jaar zal duren. De studie wordt uitgevoerd bij de fMRI faciliteiten van het LUMC. Voor de start van de studie, zullen we een pilot studie uitvoeren. De onderzoeksopzet van deze pilot is gelijk aan die van de studie, op twee uitzonderingen na. Ten eerste zal de pilot bestaan uit twee condities: vasopressine en placebo. We zullen ons in de pilot richten op vasopressine, omdat onze onderzoeksgroep reeds ervaring heeft met het toedienen van oxytocine. Ten tweede zal de pilot zich enkel richten op de prenatale fase van het ouderschap. Voor de pilot zullen 26 aanstaande vaders uitgenodigd worden. We verwachten dat de pilot ongeveer drie maanden zal duren. Om het effect van de overgang naar het vaderschap op neurobiologie en gedrag te meten, wordt de pilot-sample uitgenodigd voor een postnatale follow-up sessie als het kind 4 maanden oud is. Tijdens dit postnatale follow-up bezoek zal een placebo toegediend worden, en zullen gelijke MRI- en gedragstaakjes afgenomen worden als tijdens het prenatale onderzoek, waarvan enkele aangepast aan de postnatale fase zoals beschreven in het oorspronkelijke onderzoeksvoorstel. De follow-up sessie zal ongeveer 2 maanden duren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vaders zullen het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) bezoeken voor drie experimentele sessies (oxytocine, vasopressine en een placebo) in een periode van drie weken. In elke sessie zullen drie typen metingen gedaan worden: (1) hormonale metingen

(meten van oxytocine, vasopressine, testosteron en estradiol niveaus in speeksel en bloed), (2) neurale metingen (fMRI: taken met betrekking tot het verwerken van babysignalen en het verwerken van signalen van bedreiging van de baby) en (3) gedragsmetingen (handgrip gedurende het luisteren naar baby huigeluiden, kwantiteit van verzorging (betrokkenheid), kwaliteit van verzorging (sensitiviteit), en beschermingstaak). De drie condities impliceren zes mogelijke volgorders van condities, en toewijzing van deelnemers aan de volgorde van toediening door de apotheker van het LUMC zal random zijn. Toediening zal dubbelblind zijn: noch de deelnemers, noch de onderzoeker weet welke stof toegediend wordt.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan de gebruikte metingen. Mogelijke bijwerkingen van oxytocine en vasopressine zijn verwaarloosbaar. Er worden geen negatieve effecten gerapporteerd bij deelnemers of patienten die MRI scans hebben ondergaan. Zodra we de neurobiologische achtergrond van ouderlijke sensitiviteit en bescherming begrijpen, kunnen serieuze pogingen ondernomen worden om ouderschap te verbeteren en de effecten van slecht ouderschap te verminderen. De hier voorgestelde set van studies is baanbrekend omdat vaderlijke bescherming onderzocht wordt, een belangrijke dimensie van het ouderschap die verwaarloosd is door alle imaging studies en bijna alle gedragsstudies naar het ouderschap, mogelijk door de focus op moeders. Bovendien worden real-time metingen d.m.v. apps en mobiele telefoons in onderzoek onderbenut, terwijl deze metingen data kunnen opleveren met een hoog ecologische validiteit, die wellicht verschillen van data die retrospectief verzameld worden door middel van traditionele vragenlijsten. Concluderend, het belang van de winsten die behaald zullen worden door de uitvoering van dit onderzoek wegen zwaarder dan de minimale risico's die het onderzoek met zich meebrengt.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333 AK
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52

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)

Mannen die voor de eerste keer vader worden (leeftijd kind = -3 maanden) of mannen die voor de eerste keer vader geworden zijn (leeftijd kind = +2 maanden en leeftijd kind = +7 maanden).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Woont niet samen met partner
Endocriene stoornis
Roken
Alcohol- en drugsmisbruik
Gebruik van medicatie die mogelijk interfereert met het endocriene systeem
MRI contraindicaties, zoals metalen objecten in het lijf, neurologische stoornissen en claustrofobie
Psychiatrische stoornis
Cardiovasculaire ziekte
Aandoeningen aan de neus

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Syntocinon
Generieke naam:	Oxytocine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vasopressin
Generieke naam:	Vasopressine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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
EudraCT	EUCTR2015-003336-12-NL
CCMO	NL54702.058.15