

De Neurale Basis van Sociale en Niet-sociale Angstregulatie in het Adolescente Brein

Gepubliceerd: 04-11-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het algemene doel van dit project is het begrijpen van de (hersenen)ontwikkelings-verschillen met betrekking tot zowel de impliciete als expliciete vormen van angstregulatie, door te focussen op hersenontwikkeling, pubertale hormonen en de rol van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Angststoornissen en -symptomen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51563

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FearLess

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

Uitdoven van angsten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: Projectbeurs van de "Swedish Research Council" + "A Wallenberg Academy fellow grant from the Knut and Alice Wallenberg Foundation"

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adolescentie, Angstregulatie, Neurowetenschappen, Sociaal leren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In beide sessies zal er een structurele MRI scan en een functionele MRI scan gemaakt worden terwijl de participanten taken uitvoeren in de scanner.

De primaire onderzoeksvariabele is de "Blood Oxygen Level Dependent response (BOLD-response)" in het angstregulatie hersennetwerk tijdens de impliciete en expliciete vormen van sociale en niet-sociale angstregulatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn:

- Resting-state fMRI (scans in rusttoestand)
- Hormonen
- Angstconditioneringsresponse
- Reactiviteit en angstregulatie response

Andere parameters (vragenlijsten voor participanten):

- Vragenlijst volgend op de fMRI taken (bijv. ervaringen met betrekking tot het leermodel)
- Puberale ontwikkeling
- Subtesten van een IQ test
- Invloed van leeftijdsgenoten
- Algemene symptomen van psychopathologie / angst / depressie
- Ervaringen van stressvolle levensgebeurtenissen

- Veerkracht

- Slaap

Andere parameters (vragenlijsten voor ouders):

- Vroege & huidige levensgebeurtenissen, in de adolescentie

- Sociaal-Economische Status (SES)

- Slaap

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De adolescentie is een unieke fysieke, sociale en cognitieve overgangsfase van kindertijd naar volwassenheid (Sisk & Foster, 2004), waarbij er diverse ontwikkelingen plaatsvinden op verschillende niveaus. Tevens is er tijdens de adolescentie een verhoogde kwetsbaarheid op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen (Giedd et al. 2008), waaronder angst-gerelateerde stoornissen (Kessler et al., 2005; Kim-Cohen et al., 2003; Merikangas et al., 2010). Eerder onderzoek heeft aangetoond dat adolescenten meer moeite hebben met het leren over bedreigende vs. veilige situaties vergeleken met zowel volwassenen als kinderen (Drysdale et al., 2014; Ganella et al., 2018; McLaughlin et al., 2015; Pattwell et al., 2012; Waters et al., 2017). Echter, er is nog weinig inzicht over wat deze verschillen in angstregulatie in diverse fasen van ontwikkeling kan verklaren. Om meer inzicht te verkrijgen in de verschillen in angstregulatie, richt deze studie zich op drie kernaspecten van de ontwikkeling: hersenontwikkeling, hormonen en de rol van leeftijdsgenoten.

Het algemene doel van dit project is het begrijpen van de ontwikkelings-verschillen met betrekking tot angstregulatie, door te focussen op hersenontwikkeling, hormonen en de rol van leeftijdsgenoten. Om dit te bereiken zullen we ons focussen op twee fundamentele vormen van angstregulatie: impliciet leren over veilige situaties en expliciete cognitieve angstregulatie. Voor zowel de impliciete als de expliciete vormen van angstregulatie, gaan we de sociale en niet-sociale vormen van angstregulatie vergelijken in de adolescentiefase.

Impliciete angstregulatie.

Leren welke objecten of situaties gevaarlijk zijn is cruciaal om te overleven.

Echter, het is ook heel belangrijk om te leren welke objecten of situaties niet (meer) gevaarlijk zijn, op basis van nieuwe informatie, ook wel impliciete angstregulatie genoemd (i.e., "fear extinction"). Een hoofdkenmerk van mensen met een angststoornis is het moeite hebben met angstregulatie (Graham & Milad, 2011). "Angsten leren we aan, en ze kunnen, als we dat willen, ook weer afgeleerd worden" (Karl Augustus Meninger). Dit is het doel van "Exposure Therapie" (ET), dit is de eerstelijnsbehandeling voor angststoornissen (Abramowitz et al., 2012). In dit angstconditionering paradigma, voorspelt de weergave van een neutrale stimulus (bijvoorbeeld een groen licht, geconditioneerde stimulus (CS)) de weergave van een aversieve gebeurtenis (bijvoorbeeld een elektrische schok of een hard geluid, ongeconditioneerde stimulus (US)). Nadat de CS en CU systematisch worden gepaard, zal de weergave van alleen de CS een geconditioneerde response (CR) tot gevolg hebben, dat is indicatief voor de aanwezigheid van angst. Herhaaldelijke weergaven van de CS zonder dat dit de US tot gevolg heeft leidt juist tot een afname van angst. Dit betreft de formatie van een "safety" associatie en wordt ook wel angstregulatie genoemd (Vervliet et al., 2013). In dit onderzoek vergelijken we zowel de sociale als niet-sociale vormen van impliciete angstregulatie.

Expliciete cognitieve angstregulatie

Emotieregulatie zorgt ervoor dat we adaptief reageren op emotionele gebeurtenissen, zoals dreigingen. Er zijn verschillende emotieregulatie strategieën. De meest bestudeerde strategie is cognitieve angst regulatie, dit betreft het veranderen van je interpretaties van de emotionele gebeurtenissen / stimuli. Dit gebeurt meestal door het instrueren van proefpersonen om hun emoties te downreguleren (te laten afnemen), door er op zo'n manier over na te denken waardoor je er minder negatieve gevoelens bij ervaart (Gross, 1998). Deze strategie blijkt erg effectief te zijn om lichamelijke angst en gevoelens te reguleren (Buhle et al., 2014). Bovendien worden de kernelementen van cognitieve angstregulatie toegepast in diverse therapieën gericht op het behandelen van angst gerelateerde stoornissen, bijvoorbeeld in cognitieve gedragstherapie (Beck, 2005). In dit onderzoek focussen we, naast de impliciete vormen van angstregulatie, waarbij participanten meer impliciet leren welke situaties wel/niet veilig zijn door het observeren van de "veilige" acties van anderen, ons ook op expliciete vormen van angstregulatie. In andere woorden, we focussen ons op de cognitieve regulatie die zich richt op de meer bewuste controle processen met als doel om de ervaren dreiging te laten afnemen (Buhle et al., 2014; Golkar et al., 2012). We onderzoeken de effectiviteit van geïnstrueerde downregulatie van emotionele reacties (door middel van cognitieve regulatie, bijv. "probeer om je emoties te laten afnemen" en door sociale aanmoedigingen zoals "je kan dit!") in reactie op het kijken naar bedreigende stimuli. In dit onderzoek vergelijken we zowel de sociale als niet-sociale vormen van expliciete cognitieve angstregulatie.

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van dit project is het begrijpen van de

(hersenen)ontwikkelings-verschillen met betrekking tot zowel de impliciete als expliciete vormen van angstregulatie, door te focussen op hersenontwikkeling, pubertale hormonen en de rol van leeftijdsgenoten.

Het eerste doel is om de neurale correlaten van de twee fundamentele vormen van angstregulatie direct te vergelijken: (impliciet) leren over veilige situaties en (expliciete) cognitieve angstregulatie. In andere woorden, we willen de neurale correlaten van zowel de impliciete als de expliciete vormen van sociale en niet-sociale angstregulatie in de adolescentie met elkaar vergelijken. Op deze manier kunnen we onderzoeken in hoeverre verschillen tussen de neurale netwerken van sociale en niet-sociale angstregulatie de mate van succesvolle angstregulatie zou kunnen voorspellen.

Het tweede doel is om te onderzoeken in hoeverre er een verschil is tussen jong-adolescenten (9-12 jaar) en mid-adolescenten (13-16 jaar). In lijn met de literatuur verwachten we dat mid-adolescenten meer moeite hebben met reguleren van angsten dan jong-adolescenten (Pattwell et al., 2012; Waters et al., 2017). Bovendien willen we onderzoeken of er een verschil in effectiviteit is tussen sociaal en niet-sociaal safety learning tussen beide leeftijdsgroepen. We verwachten, in het algemeen, gebaseerd op diverse onderzoeken van Golkar et al., dat sociale angstregulatie effectiever is in het reduceren van angst in vergelijking tot niet-sociale angstregulatie. Bovendien, in lijn met de sociale gevoeligheid van met name mid-adolescenten, verwachten we dat bij deze groep sociale angstregulatie effectiever is dan bij jong-adolescenten.

Het derde doel (exploratief) is het onderzoeken in hoeverre het ontstaan van de angstproblemen tijdens de adolescentie (deels) verklaard kunnen worden door een interactie tussen neurale netwerken en hormonen. Het vierde doel (exploratief) is het onderzoeken in hoeverre de ervaring van vroegtijdige stressvolle levensgebeurtenissen invloed heeft op de neurale correlaten van impliciet en expliciete vormen van angstregulatie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek heeft een "between-subject design" en bestaat uit 1 sessie. Dit onderzoek combineert de impliciete en expliciete vormen van sociale en niet-sociale angstregulatie met structurele en functionele hersenscans (fMRI) in gerelateerde experimenten (hieronder beschreven). Een groep ondergaat sociale angstregulatie en de andere groep participanten ondergaat niet-sociale angstregulatie. Bij elke deelnemer wordt speeksel afgenomen om de waarde van specifieke hormonen te bepalen. Bovendien worden er diverse vragenlijsten afgenomen na de scansessie, bijvoorbeeld om de mate van pubertale ontwikkeling, angstniveaus of het ervaren van stressvolle levensgebeurtenissen te bepalen. Alle gebruikte maten zijn van non-invasieve aard.

Impliciete angstregulatie

De participanten ondergaan eerst een standaard angstconditionerings procedure

waarbij ze onderscheid leren maken tussen twee stimuli (2 CSs - twee neutrale gezichten). De US zal een luide schreeuw zijn (90 dB), gebaseerd op andere gevalideerde angst paradigma's in kinderen en adolescenten (Britton et al., 2013; Lau et al., 2011). Tijdens de eerste fase maken ze onderscheid tussen de CS+ en de CS-. De CS+ is een neutraal gezicht gevolgd door een angstig gezicht, gevolgd door de US. De CS- neutraal gezicht dat nooit gevolgd wordt een angstig gezicht, en ook nooit gevolgd door de US. Tijdens de volgende fase zal de ene helft van de participanten een van te voren opgenomen video bekijken waarin een leeftijdsgenoot te zien is (met dezelfde geslacht/leeftijd). In deze video is te zien dat deze leeftijdsgenoot kalm reageert wanneer hij/zij de CS+ ziet (sociale angstregulatie). De andere helft van de proefpersonen zien een zelfde video, maar dan zonder leeftijdsgenoot (niet-sociale angstregulatie). Tijdens deze fase zal de CS+ niet meer gevolgd worden door het angstige gezicht en dus ook niet meer gekoppeld worden aan de schreeuw. Vervolgens worden de participanten blootgesteld aan alle CSs, zonder dat de leeftijdsgenoot te zien is. In deze laatste fase kan de effectiviteit van de sociale-angstregulatie bepaald worden aan de hand van huidgeleiding (MRI compatibel) en subjectieve angst (zelfrapportage van arousal en emotionele valentie). De huidgeleiding wordt gemeten door middel van een electrode (een soort clip) die aan het uiteinde van de linkerwijsvinger bevestigd wordt.

Expliciete cognitieve angstregulatie

Een paradigma van sociale en niet-sociale cognitieve angstregulatie zal ontwikkeld worden op basis van eerdere protocollen (Buhle et al., 2014; Golkar et al., 2012; Myruski et al., 2019; Reeck et al., 2016). Deze zal zodanig aangepast worden dat het geschikt is voor het gebruik in kinderen en adolescenten (McRae et al., 2012). De procedure zal zich focussen op de invloed van sociale steun die gegeven wordt door een ander individu door middel van van te voren opgenomen video's. We zullen het effect van sociale support op cognitieve regulatie vergelijken (sociale cognitieve regulatie) met cognitieve regulatie zonder sociale support (niet-sociale cognitieve regulatie). De ene groep participanten ondergaat dus sociale cognitieve regulatie. De andere helft van de participanten ondergaat niet-sociale cognitieve regulatie. Neutrale en negatieve foto's zullen aan de participant worden getoond. Aan het begin van elke trial wordt er in het midden van het scherm een instructiewoord of de video getoond ("verminder", "kijk", of de video wordt getoond). In reactie op zowel het woord "verminder" als op het zien van de video is het de bedoeling dat de participant probeert om zijn/haar emoties te downreguleren. Vervolgens wordt er een afbeelding getoond (negatieve afbeelding wanneer de instructie "verminder" is of wanneer de video getoond wordt) en negatief of neutraal als de instructie "kijk" is). Vervolgens geeft de participant op een schaal van 1-4 de mate van negatieve stemming aan en het succes van het downreguleren. Vervolgens wordt het woord "relax" getoond. Er zijn vier stimuli-typen: "verminder negatief" (niet-sociale cognitieve angstregulatie), "kijk negatief" (geen regulatie), "kijk neutraal" (niet-emotioneel), "verminder negatief video" (sociale cognitieve angstregulatie). In de van te voren opgenomen video is een leeftijdsgenoot te zien (met dezelfde afkomst/geslacht/leeftijd), die de

participant aanmoedigt om zijn/haar emoties te downreguleren (door middel van cognitieve regulatie, bijv. "probeer om je emoties te laten afnemen" en door sociale aanmoedigingen zoals "je kan dit!"). Dit is alleen zichtbaar voor de sociale cognitieve regulatie groep (helpt van participanten). De effectiviteit van cognitieve angstregulatie kan bepaald worden aan de hand van huidgeleiding (MRI compatibel) en subjectieve angst (zelfrapportage van arousal en emotionele valentie). De huidgeleiding wordt gemeten door middel van een electrode (een soort clip) die aan het uiteinde van de linkerwijsvinger bevestigd wordt. De afbeeldingen zijn afkomstig van het "International Affective Picture System (Lang et al., 1997). Diverse andere onderzoekers, waaronder McRae et al. (2012) hebben deze afbeeldingen toegepast bij kinderen, net als in adolescenten en volwassenen (Stephanou et al., 2016). Net zoals McRae et al. (2012) kiezen we ervoor om de meest heftige afbeeldingen te verwijderen, om er zeker van te zijn dat de afbeeldingen geschikt zijn voor alle leeftijden.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen bekende risico's gerelateerd aan de deelname aan de voorgestelde onderzoeksmaten. MRI is een non-invasieve techniek waarbij geen catheterisatie of introductie van exogene "tracers" komt kijken. Talloze kinderen en volwassenen hebben deelgenomen aan MRI onderzoeken zonder opgemerkte nadelige effecten, zolang de absolute contra-indicaties worden nageleefd. Absolute contra-indicaties zijn de aanwezigheid van metaal of een pacemaker in het lichaam. Een relatieve contra-indicatie is claustrofobie. Sommige mensen worden claustrofobisch als zij zich in de scanner bevinden; in deze gevallen zullen wij het onderzoek meteen beëindigen als de deelnemer dit wilt.

Desalniettemin zijn we er ons van bewust dat deelname aan een fMRI onderzoek een uitdaging kan zijn voor kinderen. Echter, we hebben dit met andere onderzoeksgroepen overlegd en zij gaven aan vergelijkbare procedures succesvol uitgevoerd te hebben bij kinderen. We zijn ervan overtuigd dat ons onderzoeksplan zeker haalbaar is. Bovendien, de taken zijn niet gebaseerd op goede prestaties, in andere woorden: kinderen worden aangemoedigd om hun best te doen, maar ze zullen zeker niet beoordeeld worden op hun prestaties.

Hoewel er geen direct voordeel is voor deelnemers bij deelname aan het onderzoek, zijn er grotere voordelen voor de maatschappij vanwege de potentiële kennis die dit onderzoek kan opleveren. Deze kennis is vereist om de neurale netwerken die betrokken zijn bij de angstregulatie in de adolescentie beter te begrijpen. We focussen ons op de brede range van adolescentie jaren vanwege het feit dat er een grote toename is in de prevalentie van angststoornissen in de (vroege) adolescentie. We zijn overtuigd van het belang om vanuit ontwikkelingsperspectief onderzoek te doen naar de sociale en niet-sociale angstregulatie in de adolescentie. Ons begrip over de verschillen in angstregulatie tussen diverse leeftijdsgroepen (en fasen in de ontwikkeling) is nog steeds erg beperkt. Bovendien, als het blijkt dat adolescentie een grotere afname in angst laten zien in reactie op sociale angstregulatie vergeleken met

niet-sociale angstregulatie, of in reactie op de impliciete in plaats van de expliciete vorm van angstregulatie, dan zou dit meegenomen kunnen worden bij de ontwikkeling van toekomstige therapieën.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333 AK
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
Leiden 2333 AK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Spreekt de Nederlandse taal vloeiend

- Tussen de 9-16 jaar oud
- Rechtshandig

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidig gebruik van psychoactieve medicatie (tenzij de deelnemer binnen 24 uur voor deelname kan stoppen met het nemen van deze medicatie) of het gebruik van orale anticonceptie
- (Mogelijke) zwangerschap bij vrouwelijke deelnemers
- Huidige en/of verleden van psychiatrische condities
- Huidige en/of verleden van neuro-endocriene condities
- Huidige en/of verleden van epilepsie of hoofdtrauma's
- Het hebben van een contra-indicatie voor MRI (zoals metale implantaten, hartritme stoornissen of claustrofobie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 23-08-2023

Aantal proefpersonen: 200

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2022

Soort: Eerste indiening
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	NL80802.058.22