

Korte termijn effecten van oxytocine op de empathiebeleving van jonge autistische mannen.

Gepubliceerd: 04-06-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Primair doel en secundaire vragen De studie beoogt te onderzoeken of en hoe 18 tot en met 30 jarige mannen met een ASS van gezonde mannen verschillen in hun neurofysiologische responsen op positieve en negatieve empathie oproepende foto's wanneer zij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36342

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Oxytocine effecten bij autistische mannen.

Aandoening

- Overige aandoening
- Communicatiestoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

antisociale persoonlijkheid, autisme

Aandoening

autisme spectrum stoornis / antisociale persoonlijkheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autisme, empathie, oxytocine, sociaal gedrag

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze primaire uitkomstmaten zijn de neurofysiologische responsen in de verschillende IAPS condities zijn. Deze weerspiegelen snelle (en daarmee mogelijk door oxytocine bewerkstelligde) veranderingen in de activiteit van de hierbij betrokken neurobiologische systemen. Een tweede uitkomstmaat verkregen tijdens dit experiment zal de score op een angstvragenlijst zijn die eveneens snelle toestandsafhankelijke veranderingen meet. Deze score zal verkregen worden vlak voor en circa 15 minuten na oxytocine / placebo toediening.

Secundaire uitkomstmaten

Bloed serum oxytocine niveaus zullen worden bepaald voor en ca 60 minuten na oxytocine / placebo toediening. De baseline en verschilwaarden zullen gebruikt worden in de voorspelling van onze uitkomstmaten. Voor de keuze van het tijdstip van de nameting verwijzen wij naar sectie 6.5 van het hoofdprotocol waarin de farmacokinetiek van nonapetiden beschreven staat.

Eveneens in de voorspelling van de uitkomstmaten zullen de scores op een aantal andere in de pre-intake fase afgenomen vragenlijsten worden meegenomen. Deze scores zijn afkomstig van gestandaardiseerde zelfbeoordelingen die de

proefpersonen karakteriseren in termen van toenadering- vermijdingsgedrag; cognitief en affectief empathische vaardigheden; meer permanente angst ervaringen; autonomie en gehechtheid etc., zie sectie 7.1.3 van het hoofdprotocol).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Probleemstelling

Tot nu toe is er geen behandeling voor de kernproblemen van stoornissen in het autisme spectrum. Deze stoornissen worden gekenmerkt door tekorten in prosociaal gedrag dat in hoge mate bepaald wordt door het kunnen ervaren van empathie. Een hele reeks studies bij gezonde volwassenen heeft laten zien dat het neuropeptide oxytocine, nasaal toegediend, prosociaal gedrag, zoals sociale hechting, affiliatie en vertrouwen, versterkt. Als de geplande studie zou kunnen aantonen dat nasaal toegediende oxytocine de empathiebeleving en het prosociaal gedrag van autistische mannen verbetert, dan zouden deze resultaten bij kunnen dragen aan het ontwikkelen van nieuwe therapeutische mogelijkheden. Verder beoogt deze studie bij te dragen aan een neurobiologische onderbouwing van het empathieconcept en daarmee aan verdere inzichten in een deel van het zogenaamde "social brain".

Affectieve empathie, de erbij betrokken hersensystemen en de rol van oxytocine

Een belangrijke rol bij de hechting en de verbintenis met anderen speelt de affectieve component van empathie. Deze is gekoppeld aan ons vermogen iets vergelijkbaars te voelen wanneer we emoties bij een ander zien (*emotionele besmetting*). Recente studies hebben hersensystemen opgespoord die betrokken zouden zijn bij het ervaren van affectieve empathie. Wanneer we naar een ons dierbare persoon kijken of ermee communiceren blijkt het dopaminerge beloningssysteem bestaande uit de orbitofrontale cortex en mesencephalo-striatale structuren, zoals de nucleus accumbens, actief te zijn. Deze voornamelijk dopaminerge systemen zijn tevens rijk bezet met oxytocine receptoren (OXTR), waarbij van oxytocine bovendien werd aangetoond dat het de dopamine uitstorting in met name de nucleus accumbens faciliteert. Andere belangrijke systemen die betrokken zouden zijn bij de verwerking van stimuli die emoties oproepen zijn de cortisol gestuurde Hypothalamus-Hypofyse-Bijnier (HPA) as en de amygdala. Voor beide systemen is gevonden dat oxytocine hun reactiviteit op angst oproepende en bedreigende

stimuli vermindert. Dit heeft tot de hypothese geleid dat oxytocine positief toenaderingsgedrag zou kunnen versterken door zijn anxiolytische effecten in vooral potentieel sociaal bedreigende situaties. Echter, er zijn studies waarin deze anxiolytische effecten van oxytocine niet gevonden werden terwijl het vertrouwen bij de proefpersonen wel toenam. Dit suggereert eerder een rechtstreekse werking langs het eerder genoemde pad van het beloningssysteem.

Autisme Spectrum Stoornissen

Beperkingen in affiliatie, empathie en compassie zijn kernproblemen van de Autisme Spectrum Stoornissen (ASS). De sociale tekorten van de ASS kenmerken zich door een gebrekkig vermogen om zich in zowel de gedachtenwereld als ook het gevoelsleven van een ander te verplaatsen, d.w.z. door een tekort in zowel de cognitieve als ook affectieve empathie. .

Maten voor empathie en sociaal gedrag

Vragenlijsten

De meest toegepaste instrumenten om empathie te meten zijn door de proefpersoon zelf in te vullen vragenlijsten. Hoewel deze zelfrapportages onmisbaar zijn voor screening en fenotypering, kleven er enkele nadelen aan hun gebruik: de items zijn soms lastig interpreteerbaar en gevoelig voor sociaal-wenselijke antwoorden. Vragenlijstitems weerspiegelen het resultaat van een bewust beslissingsproces terwijl empathische gevoelens in eerste instantie spontaan en onbewust optreden. Bovendien meten ze vooral eigenschappen (traits) die zich niet lenen voor het meten van korte termijn behandel-effecten.

Neurofysiologische reacties op emotionele stimuli

Een meer directe manier om inzicht te krijgen in de bovengenoemde onwillekeurige emotionele processen die ten grondslag liggen aan affectieve empathie, is het meten van veranderingen in electrocorticale hersenactiviteit die optreden wanneer mensen naar emotioneel confronterende foto's kijken. Deze meten we met behulp van EEG event gerelateerde potentialen (ERPs). Ook is de activiteit van het autonome zenuwstelsel, zoals gemeten met bijvoorbeeld de hartslag (ECG), bevonden te veranderen bij het kijken naar dergelijke foto's. Een wetenschappelijk goed onderbouwde database met voor deze doeleinden geschikte foto's is het International Affective Picture System (IAPS). Dit bestaat uit 942 kleurenfoto's die geslachts- en leeftijdspecifiek genormeerd zijn op een 3-tal beoordelingsdimensies die met de gevoelswaarneming te maken hebben. Een validatie van de plaatjes en hun normen heeft d.m.v. veelvuldig psychofysiologisch (bijvoorbeeld ERP) en fMRI onderzoek plaats gehad. Uit tal van ERP onderzoeken is gebleken dat er een specifieke component is die gerelateerd wordt aan affectverwerking; dit is een pariëtaal gemeten lang aanhoudende positiviteit die de LPP (Late Positive Potential) wordt genoemd. Van deze component is inmiddels aangetoond dat hij groter is in reactie op emotionele (in het bijzonder negatief emotionele) plaatjes met mensen in

vergelijking met emotionele plaatjes zonder mensen en emotioneel neutrale plaatjes. Dit *empathie effect* bleek bovendien groter bij vrouwen dan bij mannen. In het ECG zien we als reactie op vooral negatief emotionele plaatjes veelal een sterkere en langer durende deceleratie optreden.

Doel van het onderzoek

Primair doel en secundaire vragen

De studie beoogt te onderzoeken of en hoe 18 tot en met 30 jarige mannen met een ASS van gezonde mannen verschillen in hun neurofysiologische responsen op positieve en negatieve empathie oproepende foto's wanneer zij eenmalig oxytocine nasaal krijgen toegediend .

We zullen verder onderzoeken of door middel van vragenlijsten gemeten persoonlijkheidskenmerken en psychopathologie deze korte termijn effecten op de empathie ervaring voorspellen.

Verder willen we nagaan hoe de onderzochte neurofysiologische responsen samenhangen met de oxytocine bloed serum spiegels zoals gemeten voor en na toediening, en tenslotte of de effecten gerelateerd zijn aan varianten van het oxytocine receptor (OXTR) gen.

Onderzoeksopzet

In een dubbelblinde placebo gecontroleerde cross-over studie zullen twee groepen van 26 normaal intelligente 18 t/m 30 jarige mannen vergeleken worden in hun neurofysiologische responsen op empathie oproepende foto's. Tijdens het bekijken van de foto's worden het EEG en ECG geregistreerd. De twee groepen zullen bestaan uit 26 gezonde volwassen mannen en 26 mannen met een ASS. Zij zullen met een interval van een week twee keer de foto's komen bekijken, een keer na eenmalige inname van oxytocine (24 IE) en een keer na inname van de placebo. Binnen elk van de groepen zullen de proefpersonen at random worden toegewezen aan de volgorde van oxytocine / placebo toediening.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Binnen deze placebo gecontroleerde cross-over studie krijgen alle proefpersonen zowel oxytocine (24 IE) als de placebo. De neusspray zal worden toegediend in de vorm van 3 verstuivingen (4 IE) per neusgat. Het interval tussen de oxytocine en placebo inname is een week, waarbij de washout lang genoeg geacht mag worden gezien de zeer korte halfwaarde tijd (3 tot 10 minuten). Gezien de verwachte farmacokinetiek van nasaal toegediende oxytocine (zie sectie 6.5 van het hoofdprotocol) zal de spray worden gegeven 20 minuten voordat de experimentele taak met de IAPS foto's verricht gaat worden.

Inschatting van belasting en risico

Gezien de maar zelden voorkomende bijwerkingen van hoofdpijn, misselijkheid of huiduitslag achten wij de risico's van dit onderzoek verwaarloosbaar. De grootste belasting zal bestaan uit de viermalige bloedafname d.m.v. vena puncties (10 ml per afname).

Dit onderzoek te verrichten aan personen met een ASS achten we noodzakelijk omdat juist voor deze patiëntgroep nog geen geschikte therapeutische interventies voor het behandelen van hun kernproblematiek aanwezig is en deze studie eraan bij zou kunnen dragen nieuwe medicamenteuze behandelopties te vinden

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ
NL

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)

man; leeftijd: 18 t/m 30 jaar; IQ > 80; patienten moeten voldoen aan DSM-IV criteria voor Autisme Spectrum Stoornis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

alcohol of drugverslaving; geen gebruik van psychofarmaca of neuroleptica

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-11-2011
Aantal proefpersonen:	52
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2010-018740-13-NL
CCMO	NL31519.042.10