

Het karakteriseren van endofenotypes in sociale angststoornis: een neurocognitieve benadering

Gepubliceerd: 11-06-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het voornaamste doel van deze pilot studie is om de SAD endofenotypen te bepalen door het meten van informatieverwerking in de hersenen, (hersenactiviteit en-connectiviteit) binnen de twee belangrijkste dimensies die relevant zijn voor de SAD:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41397

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het karakteriseren van endofenotypes in sociale angststoornis

Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

Synoniemen aandoening

sociale angststoornis, sociale fobie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endofenotype, Familiestudie, Sociale angsstoonis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste afhankelijke variabelen zijn

- * Scores op de vragenlijsten
- * Fysiologische maten (bijv. hartslag), bijvoorbeeld Inter-beat-interval gekoppeld aan het begin van een bepaalde gebeurtenis in het neurocognitieve paradigma
- * Piek amplitude en latentie van corticale event-related hersenpotentialen. Bijvoorbeeld, P1, FRN en P3 componenten van de event-gerelateerde hersenpotentiaal
- * Hersenactiviteit in de vooraf gespecificeerde corticale gebieden (bijv. voxels in fMRI)
- * Neuraal netwerk indices (bijv. graph-parameters, tractography). Bijvoorbeeld, de kracht van connectiviteit tussen hersengebieden. In de graph-theory kunnen de functionele connectiviteit worden geïndexeerd door de faseverschuiving of de synchronisatie
- * EEG-power (bijvoorbeeld alfa, theta) banden.
- * Cognitieve biases afgeleid van de aandacht paradigma's. Dit zal worden geïndexeerd door de verschillen in reactietijd. Bijvoorbeeld, langere reactietijden bij het bekijken van sociale (dreigende) versus niet-sociale stimuli.
- * Genetische informatie (verkregen met bloedmonsters)

Controle variabelen

Geslacht, intelligentie, en depressie worden gebruikt als controle variabelen

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sociale angststoornis is een intense angst voor sociale interacties/evaluatie en is een relatief veel voorkomend probleem. De life-time prevalentie van sociale angststoornis (SAD; de ernstige vorm van SA waaronder ontwijkend gedrag en verstoring van het algemeen functioneren) is tussen de 7 en 13% (Furmark, 2002, Rapee & Spence, 2004). SAD patiënten vertonen een significante beperking in het sociaal functioneren, werk- en familielevens en hechte relaties (Lampe et al., 2003). Bovendien hebben personen met SAD minder kans op een langdurig huwelijk (Dingemans et al., 2001) en wordt SAD geassocieerd met vroegtijdige schoolverlating (Stein & Kean 2000) een lager opleidingsniveau (Dingemans et al., 2001; Wittchen et al., 1999) en een hoger risico op werkloosheid (Dingemans et al., 2001.; Lampe et al. 2003). Bovendien zijn de economische kosten van het SAD relatief hoog: ongeveer $\approx$ 12.000, - per persoon per jaar, en ongeveer $\approx$ 5.000, - voor personen met "sub-threshold" sociale fobie, vergeleken met ongeveer $\approx$ 3.000, - voor personen met andere psychische problemen (Acatürk, Smit, De Graaf, Van Straten, Ten Have, & Cuijpers, 2009).

Longitudinale studies tonen aan dat SAD voorkomt vanuit een subklinische sociale angst. De groeiende angst voor sociale interacties en sociale evaluatie gaat vaak onopgemerkt of wordt slechts laat opgemerkt. Dit komt vooral omdat sociaal angstige mensen sociale situaties vermijden. In tegenstelling tot externaliserende gedragsproblemen, zijn sociaal angstige mensen niet direct een last voor de maatschappij. Over het algemeen ontstaat SAD pas op latere leeftijd (Rapee en Spence, 2004). SAD is een levenslange ziekte met een lage kans van spontane remissie. Interventie studies tonen aan dat SAD resistent is tegen behandeling in vergelijking met andere angststoornissen. SAD toont een hoge mate van comorbiditeit met andere angststoornissen, zoals depressie, en komt vaak voor met middelen misbruik. In het algemeen gaat SAD vooraf aan dergelijke andere aandoeningen (Merikangas et al., 2002).

Om de ontwikkeling van SAD als stoornis te verminderen, individueel lijden te minimaliseren en de aanzienlijke economische kosten (zoals hierboven beschreven) te beperken is het noodzakelijk om preventieve interventies te ontwikkelen. (Acatürk et al., 2009). Preventieve interventies, gericht op

personen met een verhoogde SA of subklinische SAD wordt geïndiceerde preventie genoemd. Tot nu toe zijn dergelijke methoden nog niet beschikbaar voor (en onderzocht bij) personen met een SA. Inzicht in de risico's en beschermende factoren die een rol spelen in de ontwikkeling van SAD vormen de basis voor de ontwikkeling van dergelijke preventieve interventies.

Intergenerationele overdracht van SAD

Familiestudies hebben aangetoond dat SAD erfelijk is. Stein et al (1998) toonden aan dat familieleden van mensen met gegeneraliseerde SAD 10 keer meer kans hebben op SAD dan familieleden van mensen hebben zonder SAD. Dit verhoogd risico op SAD was vooral gevonden voor de algemene aard van de SAD en niet voor specifieke SAD (Mannuzza et al., 1995). Daarnaast toonden Lieb et al. (2000) aan dat 9,6% van de kinderen van ouders met SAD ook aan de criteria van het SAD voldoen, terwijl 2,1% van de kinderen van ouders zonder psychiatrische stoornis ook SAD heeft. Daarentegen lijkt er geen significant verband tussen echtgenoten, wat wijst op een willekeurige paring voor sociale angstige personen (Distel et al. 2008). Genetische studies (bv. Genome Wide Association studies) dragen bij aan de bepaling van het SAD-specifieke genetische achtergrond (Gelernter, Page, Stein, & Woods (2004), maar het blijft onduidelijk welke specifiek genen betrokken zijn bij SAD. Ook de meeste omgevingsvariabelen van SAD lijken risicofactoren te zijn voor internaliserende factoren in het algemeen (zie Rapee & Spence, 2004).

Onlangs hebben diverse onderzoekers betoogd dat het bestuderen van de gen-omgevingsinteracties cruciaal is voor een beter begrip van de betrokkenheid van zowel genetische als omgevingsfactoren in de ontwikkeling van psychopathologie (Beauchaine, Neuhaus, Brenner, en Gatzke-Koop, 2008). Een speciale uitgave van de "European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience (2008)" benadrukte het belang van het bestuderen van gen-omgevingsinteracties bij angststoornissen, zoals SAD. Ons uiteindelijke doel is het onderzoeken van de gen-omgeving interactie bij de ontwikkeling van preventieve interventies. Echter, om gen-omgeving interacties te onderzoeken is het noodzakelijk om een goed beeld te hebben van de endofenotypes van SAD. Endofenotypes hebben minder complexe genetische samenstelling dan die van de aandoening, en dat moet de kracht te verbeteren om genen te detecteren die specifiek zijn voor de ontwikkeling van het ED (Walters en Owen, 2007). Een succesvolle afbakening van endofenotypes maakt onderzoek naar gen-omgeving interacties eenvoudiger (een later stadium van dit onderzoeksprogramma). Profileren endofenotypen voor SAD is het huidige doel van deze studie

Profileert endofenotypen van SAD

Het SAD fenotype kan worden gekoppeld aan het genotype door endofenotypen, die verwijzen naar genetische "markers" van de aandoening. Als aanvulling op de traditionele diagnostiek, kunnen endofenotypen van SAD ons begrip vergroten van de genetische predispositie van deze aandoening (Ritsner, 2009). De karakterisering van SAD-specifieke endofenotypes is van zowel klinische en wetenschappelijke relevantie. Endofenotypen (1) helpen om de diagnostische

criteria te verbeteren (2) kunnen een goede aanvulling zijn op een psychiatrische diagnose die alleen gebaseerd is op symptomen, (3) zijn per definitie aanwezig zijn voor het begin van een ziekte en kan gebruikt worden om te helpen bij de identificatie van personen met een verhoogd risico op ziek op de ziekte en (4) kan helpen om een **biologische subtype van SAD te identificeren, en om een therapeutische respons te voorspellen, en (5) kan helpen bij de zoektocht naar de genetische en omgevingsfactoren die de stoornis veroorzaken en in stand houden (Ritsner, 2009).

Een endofenotype kan alleen als dusdanig beschouwd worden, wanneer er (1) een associatie bestaat met het fenotype (formele diagnose), (2) onafhankelijk is van de klinische toestand, (3) erfelijk is, en (4) voorkomen in de normale bevolking (co-segregatie) "(Glahn et al., 2007). Endofenotype onderzoek vraagt **om een **multi-generatiele familie studie, bestaande uit de persoon met een sociale angststoornis en zijn of haar familieleden. Er wordt verondersteld dat de sociale angstsymptomen van de patiënt ook worden waargenomen bij familieleden, maar in een mildere vorm. Verwacht wordt dat deze kenmerken niet worden waargenomen bij de partners van de familieleden.

De belangrijkste vraag in deze studie is de vraag of de psychofysiologische en neurocognitieve afwijkingen bij personen met SAD ook erfelijk zijn (en dus ook gevonden kunnen worden in familieleden van het SAD patiënten). Bepaling van de genetische verwantschap van deze neurocognitieve tekortkomingen is essentieel voor endophenotyping (Ritsner, 2009). In deze studie worden paradigma's gebruikt die de belangrijkste dimensies van de SAD symptomatologie in kaart brengen: Aandacht en Sociale cognitie (Clark & **McManus, 2002; Hirsch & Clark, 2004; Miskovic & Schmidt, 2012a; Rapee & Spence, 2004; Stein & Stein, 2008).

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel van deze pilot studie is om de SAD endofenotypen te bepalen door het meten van informatieverwerking in de hersenen, (hersenenactiviteit en-connectiviteit) binnen de twee belangrijkste dimensies die relevant zijn voor de SAD: aandacht en sociale cognities. Hiervoor maken we gebruik van neurocognitieve paradigma's, geschikt voor het meten van hersenpotentialen (EEG) en functionele hersenenactiviteit (functionele MRI). De paradigma's worden in het protocol in meer detail besproken. De paradigma's vormen een perfecte balans voor het in kaart brengen van zowel de temporele als de spatiële kenmerken van neurale afwijkingen in de verwerking van sociale informatie, aandacht en sociale norm verwerking, alsmede netwerkconnectiviteit methoden.

De theoretische onderbouwing van de voorgestelde studie is gebaseerd op de bestaande literatuur die heeft aangetoond dat er robuuste afwijkingen op te sporen zijn met deze paradigma's in de sociale informatieverwerking (Bokhorst, Westenberg, Oosterlaan, & Heyne, 2008; Miers, Blote, Bogels, & Westenberg, 2008; Miers, Blote, & Westenberg, 2010, 2011; Westenberg, Drewes, Goedhart, Siebelink & Treffers, 2004; Westenberg, Gullone, Bokhorst, Heyne, & King, 2007)

en de hersenen (Blackford, Avery, Shelton, en Zald, 2009; Blair, et al., 2010;. Freitas-Ferrari, et al., 2010;. Killgore & Yurgelun-Todd, 2005; Klumpp, Angstadt, en Phan, 2012; Miskovic & Schmidt, 2012b).

Onderzoeksopzet

Dit is een cross-sectionele familiestudie voor twee generaties. Er zullen twaalf families worden geselecteerd met als voorwaarde dat een van de volwassene (25-55 jaar) binnen de familie een psychiatrische diagnose van SAD heeft. Deze persoon wordt de 'Target' proefpersoon genoemd. In elk geval, één van de kinderen van deze Target heeft symptomen van sociale angst. Families zijn worden gerekruteerd op basis van de leeftijd van de kinderen van de Target.. De kinderen dienen een leeftijd te hebben tussen de 8 en 18 jaar oud. De puberteit en adolescentie blijkt namelijk een kritische periode voor de ontwikkeling van klinische niveaus van SAD. Uit onderzoek blijkt dat SAD zelden wordt gediagnosticeerd beneden de leeftijd van 10 jaar en dat de prevalentie toeneemt tussen 10 en 20 jaar oud. Daarnaast toont retrospectief onderzoek dat de puberteit de beginperiode is voor het ontstaan van de SAD symptomatologie (DSM-IV, 1994). Daarom wordt verwacht dat de genotype-endofenotype-fenotype associatie vooral zichtbaar is voor kinderen met binnen deze leeftijdsrange.

Vanwege de complexiteit van dit onderzoek zal een pretest en een pilot worden uitgevoerd.

1. Pretest: Voordat de families gaan werven voor deze studie zullen we eerst een subset van controle deelnemers (N = 10, bijvoorbeeld eerste jaars studenten) werven om de procedures te testen en te bepalen of de paradigma's de gewenste effecten laten. Voor deze controles bieden wij aangepaste informant toestemming van formulieren en informatie brochures (Zie de bijgevoegde documenten).
2. Pilot: Omdat familieonderzoek vrij uniek is en er weinig ervaring is met betrekking tot haalbaarheid, zullen we eerst een pilot-studie doen waarin we 3 families zullen werven/uitnodigen. Dit is vooral om de haalbaarheid en logistiek te beoordelen, maar ook de mogelijkheid om endofenotypes te detecteren met de gehanteerde paradigma's. Na het testen van deze 3 families zullen we de procedures evalueren en de bevindingen rapporteren aan de METC. Hierna zullen we de resterende 9 families testen.

overzicht van de testfasen

- Protocol uitvoeren voor testen van de studenten (pretest)
- Protocol uitvoeren voor het testen van de gezinnen (pilot)
- Protocol uitvoeren voor het testen van de resterende 9 gezinnen

Na afronding van de pilot zullen we verslag uitbrengen over de haalbaarheid van het protocol bij de Medisch Ethische Commissie (METC) van het LUMC. Elke belangrijke wijziging van het protocol zal worden gemeld aan de METC (bijv. via amendementen). De voortzetting van de studie is afhankelijk van een positieve evaluatie door de METC.

AMENDEMENT 17-03-2014

(zie het vernieuwde onderzoeksprotocol en de begeleidende brief voor verdere details over de voorgestelde veranderingen aan het onderzoeksprotocol)

- Veranderingen aan de experimentele paradigma's. Deze veranderingen dragen bij aan een verhoogde sensitiviteit om endofenotypes van sociale angst te ontdekken, zonder dat hierdoor de proefpersoon extra wordt belast.
- Debriefing: deelnemers aan het EEG onderzoek zullen nu direct na afloop van dit onderdeel te horen krijgen wat het doel was van het social beoordelingsonderzoek. Vooraf en tijdens het onderzoek was de proefpersoon namelijk in de veronderstelling dat hij/zij beoordeeld was door leeftijdsgenoten en tijdens het onderzoek kreeg de proefpersoon positieve of negatieve feedback over deze beoordeling. Nu zal de proefpersoon verteld worden dat deze feedback fictief was.
- Vragenlijsten: een paar vragenlijsten zijn komen te vervallen of zijn vervangen door meer geschikte vragenlijsten.
- De duur van het experiment is door de gevraagde veranderingen korter. Elke proefpersoon is nu 6:30 uur bezig met de onderzoekstaken (ipv 7 uur)
- Veranderingen aan het inclusieprotocol (zie ook pag. 15 van het onderzoeksprotocol): In een telefonisch interview met de potentiële target proefpersoon en een eventueel tweede intake op de onderzoekslocatie wordt nu eerst beter nagezocht of deze persoon wel voldoet aan de inclusiecriteria en ook kinderen of een kind heeft met sociale angstklachten. Pas daarna wordt gevraagd of de target bij zijn/haar familieleden wilt informeren of zij geïnteresseerd zijn om aan het onderzoek mee te doen
- Kleine aanpassingen t.a.v. de informatiebrieven en informed consent formulieren. Er is nu ook een extra brief gemaakt voor potentiële deelnemers die niet via NESDA zijn benaderd.

Inschatting van belasting en risico

Het enige risico is dat er tijdens de MRI en EEG sessie van het onderzoek een toevallsbevinding kan worden waargenomen. Er zou in het MRI/EEG beeld afwijkingen kunnen worden geconstateerd. Deze negatieve uitslag dient te worden gecommuniceerd naar de proefpersoon. Dit zal geschieden via de neuroradioloog en huisarts. Aparte consent formulieren voor dergelijk procedure is toegevoegd.

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)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Goed begrip van de Nederlandse taal (zowel in taal als geschrift)
- In goede mentale en fysieke gezondheid
- Leeftijd 25-55 jaar (volwassen participanten) en 8-18 jaar (kinderen)
- Volwassen participanten dienen kinderen te hebben in de leeftijd 8-18 jaar
- Voor de target participant (de persoon met de sociale angststoornis) dient de sociale

angststoornis de primaire diagnose te zijn.

- Ten minste één van de kinderen van de "target" participant dient thuis te wonen bij zijn biologische ouders.
- Kinderen van de broer(s)/zus(sen) van de "target" participant mogen ouder zijn dan 21 jaar.
- Een van de kinderen van de target heeft verhoogde sociale angst scores (90ste percentiel) gebaseerd op de sociale angst vragenlijsten (zie stuk diagnostiek/meetinstrumenten) (zie pagina's 16 en 17 van het onderzoeksprotocol).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor de target participant en zijn/haar kinderen met sociale angst symptomen worden de volgende exclusie criteria gehanteerd: psychiatrische stoornissen (behalve sociale angststoornis en depressie). Ontwikkelingsstoornissen (bijv. autisme) en andere psychiatrische stoornissen zijn exclusie criteria.

Voor alle participanten zijn de volgende exclusie criteria van toepassing: mentale en/of fysieke beperkingen die deelname aan het onderzoek belemmeren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-05-2013
Aantal proefpersonen:	140
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-06-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (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
CCMO	NL40066.058.12