

VU Research Portal

Examining physiological stress (re)activity as an endophenotype for adolescent substance use

Evans, B.E.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Evans, B. E. (2013). *Examining physiological stress (re)activity as an endophenotype for adolescent substance use*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. Ipskamp Drukkers.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Onderzoek naar fysiologische stress (re)activiteit als een endofenotype voor middelengebruik in de adolescentie

Stoornissen in het gebruik van middelen zijn ernstige stoornissen die wereldwijd miljoenen mensen treffen. Tot nu toe is weinig bekend over de etiologie van deze stoornissen. Onderzoek heeft de aanwezigheid van een duidelijke genetisch component aangetoond. Vanwege de complexiteit van genetische processen hebben onderzoekers zich gewend tot de onderliggende biologische mechanismen, ofwel endofenotypen. Fysiologische stress (re)activiteit is één van deze potentiële endofenotypen. Zoogdieren hebben twee fysiologische stress systemen; het autonome zenuw stelsel (AZS) en de hypothalamus-hypofyse-bijnier (HHB) as, waarbij cortisol wordt vrijgelaten. Klinische studies wijzen op de aanwezigheid van een fysiologische dysregulatie in patiënten met een stoornis in het gebruik van middelen. Wat deze studies niet kunnen onderscheiden is of dysregulatie het gevolg is van chronische en/of veel middelengebruik, of dat het een onderliggend mechanisme is. In dit proefschrift hebben wij beoogd hierover meer kennis te verwerven door fysiologische stress (re)activiteit te meten gedurende een psychosociale stress procedure in adolescenten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een stoornis in het gebruik van middelen. Meer specifiek hebben wij bij twee risico groepen gekeken of zij fysiologische dysregulatie vertoonden, namelijk bij adolescenten die risicovolle middelengebruik vertoonden en bij adolescenten van wie ten minste één van de ouders een stoornis in het gebruik van middelen had. Omdat fysiologische stress (re)activiteit steeds vaker onderzocht wordt als endofenotype voor (geestelijk) gezondheidsproblemen hebben wij in dit proefschrift tevens een aantal determinanten van stress reactiviteit onderzocht. Deze determinanten zijn achtergrondfactoren die van invloed kunnen zijn op stress reactiviteit. Dit proefschrift had als doel het volgende te onderzoeken:

Doelen

1. Wat de determinanten zijn van subjectieve en fysiologische stress reactiviteit;
2. Wat de relatie is tussen subjectieve en fysiologische stress reactiviteit;

Chapter 8

3. Wat de relatie is tussen HHB activiteit en de leeftijd waarop adolescenten begonnen met alcoholgebruik;
4. Wat de relatie is tussen AZS activiteit en de frequentie van alcohol- en tabakgebruik in adolescenten;
 - 4a. Wat de relatie is tussen subjectieve stress reactiviteit en frequentie van alcohol- en tabakgebruik in adolescenten;
5. Wat de relatie is tussen familiegeschiedenis van stoornissen in het gebruik van middelen, AZS (re)activiteit en gedragsstoornissen en middelengebruik;
6. Of cortisol niveaus gedurende een psychosociale stress procedure verschilde tussen de kinderen van ouders met een stoornis in het gebruik van middelen en een controle groep;
 - 6a. Of subjectieve stress gedurende een psychosociale stress procedure verschilde tussen kinderen van ouders met een stoornis in het gebruik van middelen en een controle groep;
7. Of het ervaren hebben van meer negatieve levensgebeurtenissen het verschil verklaarde in cortisol niveaus tussen kinderen van ouders met een stoornis in het gebruik van middelen en een controle groep.

In onze studies hebben wij gebruik gemaakt van twee deelnemers populaties. De eerste was een algemene bevolkingsgroep ($N=711$) van kinderen en adolescenten (7-20 jaar) die willekeurig werd geselecteerd uit het bevolkingsregister van de provincie Zuid Holland in Nederland. De tweede betrof een kleinere groep adolescenten met een familiegeschiedenis van stoornissen in het gebruik van middelen, ofwel kinderen van ouders met een stoornis in het gebruik van middelen (children of parents with a substance use disorder; CPSUDs; $N=83$), geworven voornamelijk via hun ouders die bij de Bouman GGZ poliklinieken in de omgeving Zuid Holland in behandeling waren. Alle individuen hebben meegedaan aan een psychosociale stress procedure waarbij wij hun hartslag en respiratie gedurende de hele procedure maten. Hieruit hebben wij een gemiddelde hartslag en respiratory-sinus-arrythmia (RSA) afgeleid. Gedurende de procedure maten wij ook met regelmaat cortisol en subjectieve stress. Cortisol werd bovendien op vier tijdstippen op een normale dag gemeten om de cortisol dagcurve in kaart

te brengen. Tijdens de psychosociale stress procedure, die ontwikkeld was om een stress response uit te lokken, kregen deelnemers een terugtel taak, moesten een spreekbeurt houden en een wiskunde taak op een computer doen. Zowel de jongeren als hun ouders vulden vragenlijsten in over onder andere symptomen van psychopathologie, middelengebruik, ouderschapstijlen, levensgebeurtenissen en algemene gezondheid.

Bevindingen

In **hoofdstuk twee** onderzochten wij determinanten van stress reactiviteit, namelijk RSA, hartslag, cortisol en subjectieve stress reactiviteit bij kinderen en adolescenten uit de algemene bevolking (N=707). Hierbij zijn afzonderlijke analyses uitgevoerd voor kinderen en voor adolescenten. Wij vonden dat individuele, ontwikkelings-, omgevings- en middelengebruik gerelateerde factoren van invloed zijn op elk van de indices van stress reactiviteit. Zo was cortisol reactiviteit geassocieerd met geslacht en ouderlijke warmte bij kinderen, en met emotionaliteit, sociabiliteit, urbaniciteit en ouderlijk betrokkenheid bij adolescenten. Hartslag reactiviteit was gerelateerd aan urbaniciteit en socio-economische status bij zowel kinderen als adolescenten, en met geslacht, sociabiliteit, ouderlijk betrokkenheid en tabakgebruik bij adolescenten alleen. RSA reactiviteit was geassocieerd met leeftijd en socio-economisch status bij kinderen, en activiteit bij adolescenten. Subjectieve stress reactiviteit was gerelateerd aan verlegenheid, leeftijd en ouderlijke afwijzing bij kinderen, en ouderlijke overbescherming, ouderlijke inconsequente discipline en tabakgebruik bij adolescenten. In hoofdstuk twee hebben wij tevens de relatie tussen subjectieve en fysiologische stress reactiviteit onderzocht aangezien van deze constructen, ondanks een schaarse empirische bewijs, vaak wordt verondersteld dat ze nauw gerelateerd zijn. Subjectieve stress reactiviteit was in onze studie significant en positief gerelateerd aan cortisol reactiviteit alleen bij adolescenten. Subjectieve stress reactiviteit voorspelde geen van de andere indices van fysiologische stress reactiviteit in kinderen en adolescenten, hoewel deze relaties marginaal significant waren (alle p-waarden $< .12$). Omdat stress reactiviteit vaak onderzocht wordt als kwetsbaarheidfactor of endofenotype voor (geestelijke) gezondheidsproblemen, betogen wij dat het essentieel is dat toekomstige studies factoren in beschouwing nemen die van invloed kunnen zijn op de relatie tussen stress reactiviteit en gezondheid. Wij bieden een overzicht en geven een indicatie van welke factoren in onderzoek bij kinderen en adolescenten een rol kunnen spelen.

In **hoofdstuk drie** onderzochten wij de relatie tussen de leeftijd waarop jongeren beginnen met alcoholgebruik en dagelijkse- en stress-cortisol niveaus in adolescenten uit de algemene bevolking ($N=268$). De leeftijd waarop jongeren begonnen met alcoholgebruik varieerde aan de hand van cortisol niveaus tijdens de psychosociale stress procedure. Adolescenten die eerder begonnen met alcoholgebruik vertoonden lagere cortisol niveaus aan het begin van en gedurende de stressvolle taken, maar niet na de taken (cortisol herstel). De effecten waren het sterkst voor anticipatiegerelateerde cortisol niveaus aan het begin van de stress procedure. Cortisol dagcurves verschilden niet tussen adolescenten die alcohol begonnen te drinken op verschillende leeftijden. Wij concludeerden dat adolescenten die risicovolle middelengebruik vertoonden (i.e. alcoholgebruik op een jongere leeftijd) een verminderde HHB respons hadden in anticipatie op en tijdens een psychosociale stressor. Dit kan duiden op inherente hypo-arousal in deze adolescenten.

In **hoofdstuk vier** keken wij naar de relatie tussen AZS activiteit gedurende een psychosociale stress procedure en alcohol- en tabakgebruik in adolescenten uit de algemene bevolking ($N=275$). Adolescenten die een medium of hoog aantal alcohol consumpties per week dronken (meer dan twee standaardglazen), vertoonden een lagere gemiddelde hartslag tijdens de hele stress procedure, in vergelijking met jongeren die minder alcohol dronken. Verder vertoonden adolescenten die elke dag tabak rookten een verminderde hartslag respons op de stressvolle taken in vergelijking met adolescenten die minder vaak rookten of helemaal niet rookten. Subjectieve stress was niet geassocieerd met alcohol- of tabakgebruik. In overeenstemming met hoofdstuk drie, concludeerden wij dat hypo-arousal van de AZS evident was in adolescenten die risicovolle middelengebruik vertoonden.

In **hoofdstuk vijf** onderzochten wij AZS activiteit tijdens een psychosociale stress procedure bij de adolescente kinderen van ouders met een stoornis in het gebruik van middelen (CPSUDs; $N=81$) en een controle groep van dezelfde leeftijdsrange ($N=524$; 11-20 jaar). Wij onderzochten de relaties tussen familiegeschiedenis van stoornissen in het gebruik van middelen, RSA en hartslag in rust, en RSA en hartslag reactiviteit en herstel. Onze uitkomstmaten waren symptomen van gedragsstoornissen en tabak, alcohol- en cannabisgebruik. Door middel van multi-pele uitkomsten regressie analyses testte wij additieve, moderatie en mediatie modellen voor elk van de AZS variabelen. Wij vonden dat symptomen van gedragsstoornissen

onafhankelijk voorspeld werden door een positieve familiegeschiedenis en een verminderde hartslag reactiviteit en herstel. Cannabisgebruik werd alleen voorspeld door een positieve familiegeschiedenis. Tabakgebruik werd voorspeld door een verminderde hartslag reactiviteit en herstel. Bovendien werd de relatie tussen familiegeschiedenis van stoornissen in het gebruik van middelen, symptomen van gedragsstoornissen en tabakgebruik gedeeltelijk gemedieerd door hartslag herstel. Alcoholgebruik was niet gerelateerd aan familiegeschiedenis of AZS activiteit. Dit onderzoek biedt evidentie voor een verminderd herstel van de hartslag als endofenotype voor tabakgebruik en symptomen van gedragsstoornissen.

In **hoofdstuk zes** keken naar de dagelijkse- en stress-cortisol niveaus bij CPSUDs ($N=83$) en een controle groep, die gepaard (gematched) zijn op leeftijd, geslacht en socio-economische status ($N=83$). Door middel van multilevel piecewise groeicurve modellen vonden wij dat cortisol niveaus aan het begin van de stress procedure verklaard werden door de groep (CPSUD of controle). Meer specifiek vertoonden CPSUDs lagere cortisol niveaus dan jongeren uit de controle groep. Noch de cortisol dagcurves noch cortisol reactiviteit en herstel tijdens de psychosociale stress procedure verschilden tussen de groepen. Eerder onderzoek wijst uit dat het ervaren van negatieve levensgebeurtenissen gerelateerd kan zijn aan verminderde HHB reactiviteit. Aangezien CPSUDs vaak meer negatieve levensgebeurtenissen rapporteren, onderzochten wij of dit ook het geval was in onze populatie en of het hebben ervaren van meer negatieve levensgebeurtenissen het verschil in cortisol niveaus verklaarde. CPSUDs rapporteerden wel significant meer negatieve levensgebeurtenissen, maar dit verklaarde niet onze bevinding van lagere cortisol niveaus in anticipatie op de stressor in CPSUDs in vergelijking met adolescenten uit de controle groep. Wij concludeerden dat HHB dysregulatie mogelijk een endofenotype is voor stoornissen in het gebruik van middelen omdat CPSUDs verminderde HHB activatie vertoonden in anticipatie op stress. De verminderde cortisol niveaus waren niet het gevolg van het hebben ervaren van meer negatieve levensgebeurtenissen, en weerspiegelen aldus mogelijk een inherente kwetsbaarheid voor stoornissen in het gebruik van middelen.

Conclusies

In **hoofdstuk zeven** worden de bevindingen van de hoofdstukken twee tot en met zes behandeld. Samen genomen, wijzen onze bevindingen uit dat adolescenten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van stoornissen in het gebruik van middelen (ofwel adolescenten uit de algemene

Chapter 8

bevolking die risicovolle middelengebruik vertonen en de adolescente kinderen van ouders met een stoornis in het gebruik van middelen) fysiologische hypo-arousal manifesteren tijdens een psychosociale stress procedure. Adolescenten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van stoornissen in het gebruik van middelen vertonen bij psychosociale stress in anticipatie op de stressor een verminderde fysiologische activatie. Dit suggereert dat deze individuen gekenmerkt worden door inherente hypo-arousal, waardoor zij de neiging ontwikkelen om actief op zoek te gaan naar stimulatie en daardoor een verhoogde kans hebben op risicovol middelengebruik of gedragsproblemen. In hoofdstuk twee onderzochten wij bovendien determinanten van fysiologische en subjectieve stress reactiviteit, en observeerden wij differentiële determinanten voor kinderen en adolescenten, alsook verschillende patronen van HHB en RSA respons tijdens de psychosociale stress procedure. Dit onderstreept de noodzaak voor verder onderzoek naar de patronen van fysiologische respons gedurende de overgangperiode van kindertijd tot en met de adolescentie. Dit proefschrift biedt beginnende evidentie voor fysiologische stress (re)activiteit als een endofenotype voor middelengebruik in adolescenten en vormt een fundament voor toekomstig onderzoek dat hier verder bewijs voor kan leveren.