

Structurele en functionele connectiviteit in relatie tot cognitie en sociaal functioneren bij kinderen met Neurofibromatose Type 1

Gepubliceerd: 23-04-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Ons hoofddoel is om uit te vinden of verstoorde of verminderde communicatie binnen specifieke netwerken van hersengebieden de basis is aan de problemen op het gebied van cognitieve controle en sociaal functioneren bij kinderen met NF1. Het is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32474

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hersen-gedrag relaties in NF1

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

Von Recklinghausen Syndroom; NF1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Leiden

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Neurofibromatose Vereniging Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitie, MRI, Neurofibromatose Type 1, sociaal functioneren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Prestaties op de n-back (werkgeheugen-) taak en de Facial Affect Recognition (sociale cognitie-)taak; sociaal functioneren (als gemeten met de SSRS- en SRS-vragenlijsten), maat voor executief functioneren in het dagelijks leven (DEX-vragenlijst), witte stof-integriteit (i.e. Fractional Anisotropy (FA) vastgesteld met de Diffusion Tensor Imaging (DTI) scan), Grijze en witte-stof volumes (gemeten met de structurele MRI-scan), breinactiviteit (gemeten met functionele MRI) tijdens de twee neuropsychologische taken (dwz, blood oxygen level dependent (BOLD) responsen in specifieke hersengebieden (zie voorstel Figuur 2), en functionele connectiviteit tussen hersengebieden (voorstel, Figuur 2) tijdens rust en tijdens het doen van de twee neuropsychologische taken.

Secundaire uitkomstmaten

Schattingen voor performaal en verbaal IQ op basis van Blokpatronen en Woordkennis van de WISC. Gedragmaten van de Child Behavior Checklist.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurofibromatose Type 1 is een syndroom dat bij 1 op de 3000 mensen voorkomt. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het NF-gen (chromosoom 17,

specifiek 17q11.2). Bij ongeveer de helft van de gevallen is de genetische mutatie is overgedragen van ouder op kind. Echter, in de andere helft van de gevallen betreft het een spontane mutatie van het NF1-gen. NF1 wordt in het algemeen gediagnosticeerd wanneer twee of meer van de volgende symptomen aanwezig zijn: 6 of meer cafe-au-lait vlekken, twee of meer neurofibroma's, sproeten in huidplooien, een optisch glioma, twee of meer Lisch nodules, een eerstegraads familielid met NF1.

De meest voorkomende problematiek heeft betrekking op het cognitief en sociaal functioneren. Het is vooralsnog onduidelijk door welke processen of welke abnormaliteiten in het brein deze problematiek veroorzaakt wordt. In het huidige onderzoek willen we proberen vast te stellen dat een defect in de communicatie tussen verschillende hersengebieden die betrokken zijn bij cognitief en sociaal functioneren aan de problemen ten grondslag ligt. Verschillende factoren moeten hierbij in acht worden genomen. Er zijn bijvoorbeeld studies geweest die probeerden structurele afwijkingen in het brein te relateren aan cognitieve disfunctie in NF1. Zo is er evidentie gevonden voor het bestaan van een relatie tussen witte/grijze stof ratio en cognitief functioneren bij mensen met NF1. Zulke verbanden zijn echter nooit overtuigend aangetoond. Om aan te kunnen tonen dat communicatie tussen hersengebieden een betere voorspeller is van cognitief en sociaal functioneren dan activiteit in specifieke hersengebieden of bepaalde structurele afwijkingen moeten verschillende scans gemaakt worden. Alleen dan is een goede vergelijking mogelijk.

Het is ook van groot belang om de juiste keuze wat betreft te bestuderen cognitieve processen te maken. Recent onderzoek laat zien dat, ondanks het feit dat bij NF1 ook meer basale aspecten van cognitie zoals informatieverwerkingssnelheid en grove motoriek lijken te zijn aangetast, worden de meest duidelijke problemen gevonden op het gebied van de cognitieve controle (hogere-orde executieve functies). Adequaat sociaal functioneren vereist ook goede cognitieve controle (denk aan cognitieve controle functies zoals flexibiliteit, inhibitie, werkgeheugen, en planning, die allemaal nodig zijn voor goede sociale interacties). De transitie naar de adolescentie wordt gekenmerkt door een veranderende sociale context, die behoorlijk complex is. Dit is dus een belangrijke ontwikkelingsfase voor sociaal gedrag. Deze periode vertegenwoordigt ook een belangrijke fase voor de ontwikkeling van cognitieve controle. Daarom is dit de best mogelijke periode om sociaal gedrag en cognitieve controle en de netwerken van hersengebieden die hierbij betrokken zijn te bestuderen. Er is goede reden om als hypothese te stellen dat een suboptimale ontwikkeling van deze netwerken van hersengebieden (zie protocol, Figuur 2) de sociale en cognitieve problematiek van kinderen met NF1 (mede-)veroorzaakt. NF1 resulteert in een verminderde productie van het eiwit neurofibromine. Neurofibromine inhibeert de productie van Ras. Ras versterkt neuronale groeiprocessen. Teveel Ras (door te weinig inhibitie via Neurofibromine) kan leiden tot tumor-groei en een verstoorde corticale ontwikkeling (door bijvoorbeeld verstoorde synaptogenese en celdifferentiatie). Cognitive and sociale problemen worden door NF1-patienten zelf vaak aangeduid als het meest interfererend met het dagelijks functioneren. Om deze problemen

beter te begrijpen en behandelen is het nodig hun etiologie helder te krijgen. Wanneer onze hypothese correct is dat verstoorde communicatie tussen hersengebieden (dwz binnen duidelijk gedefinieerde netwerken van hersengebieden) ten grondslag ligt aan sociale en cognitieve problematiek, kunnen bijvoorbeeld gedragsinterventies zich richten op de organisatie van cognitieve functies in plaats van specifieke cognitieve functies. Behandeling op basis van medicatie zou zich kunnen richten op neurotransmitters die van belang zijn voor de kwaliteit van communicatie tussen hersengebieden zoals GABA en glutamaat.

Doel van het onderzoek

Ons hoofddoel is om uit te vinden of verstoorde of verminderde communicatie binnen specifieke netwerken van hersengebieden debet is aan de problematiek op het gebied van cognitieve controle en sociaal functioneren bij kinderen met NF1. Het is daarbij erg belangrijk om deze relaties te bestuderen bij kinderen die zich in de transitie van kindertijd naar adolescentie bevinden, aangezien dit een ontwikkelingsstadium is dat wordt gekarakteriseerd door complexe en veranderende sociale vereisten evenals een ontwikkelingsstadium waarin cognitieve controle-vaardigheden normaalgesproken nog een belangrijke en snelle ontwikkeling doormaken. We hebben ons algemeen onderzoeksdoel geoperationilaseerd in de volgende specifieke hypothesen:

Hypothese 1: Kinderen met NF1 zullen het minder goed doen dan op leeftijd en IQ gematchte controles op de N-back taak en de Facial Affect Recognition taak.

Hypothese 2: Kinderen met NF1 zullen meer sociale problemen hebben dan op leeftijd en IQ gematchte controles, als geïndiceerd door de SSRS en SRS.

Hypothese 3: Kinderen met NF1 zullen minder activatie vertonen dan op leeftijd en IQ gematchte controles in de hersengebieden die zijn geassocieerd met de N-back- and Facial Affect Recognition taken dan op leeftijd en IQ gematchte controles (zie vraag E4). Desalniettemin wordt verwacht dat de verminderde activatie in deze hersengebieden slecht een marginaal gedeelte van de variantie van sociale en cognitieve problematiek van kinderen met NF1 zal verklaren.

Hypothese 4: Kinderen met NF1 zullen een verminderd grijze stof volume hebben en een groter witte stof volume ten opzichte van gezonde controles, maar dit zal wederom een marginale proportie van de variantie verklaren van de sociale en cognitieve verschillen met controles.

Hypothese 5: Kinderen met NF1 zullen minder functionele connectiviteit vertonen dan controles tijdens de N-back taak en de Facial Affect Recognition taak en dit zal mogelijk de volledig de mindere prestaties op deze taken verklaren.

Hypothese 6: Beide taken in de scanner hebben verschillende complexiteits- en diensengevolge verschillende connectiviteits-vereisten in verschillende condities. De verwachting is dat de prestaties van kinderen met NF1 vooral minder zullen zijn tijdens de meer complexe condities, aangezien deze meer en vooral betere connectiviteit tussen hersengebieden vereisen.

Hypothese 7: Hypothesen #5 en #6 stellen dat verminderde functionele connectiviteit vooral duidelijk zal zijn wanneer specifieke netwerken van

hersengebieden geactiveerd zouden moeten worden door specifieke taakvereisten. Hypothese #7 stelt dat deze netwerken al verhoogde connectiviteit/communicatie zouden moeten laten zien in rusttoestand, aangezien ze in het dagelijks leven vaak als tegelijkertijd actief zijn. Voor de kinderen met NF1 zou dus moeten gelden dat ook dan (dwz wanneer er geen specifieke taakvereisten zijn) er verminderde connectiviteit moet worden waargenomen.

Hypothese 8: Structurele connectiviteit als gemeten met DTI zal minder zijn bij kinderen met NF1 vergeleken met op leeftijd en IQ gematchte controles.

Structurele connectiviteit (maw verminderde witte stof integriteit/functionaliiteit) zal een substantiele proportie variantie van verminderd sociaal en cognitief functioneren bij kinderen met NF1 verklaren.

Hypothese 9: Associaties tussen abnormaliteiten in de structurele connectiviteit en sociaal en cognitief functioneren bij kinderen met NF1 zullen worden gemedieerd door abnormaliteiten in functionele connectiviteit.

Onderzoeksopzet

Observationele studie, case-control studie. Zie ook het antwoord op vraag E4.

Inschatting van belasting en risico

De gevraagde tijdsinvestering van de deelnemers is 1.5 uur (plus reistijd) (1 bezoek aan het Leids Universitair Medisch Centrum). Hiervan zullen 45 minuten in de scanner worden doorgebracht. Dit geldt voor de kinderen met NF1.

Controles brengen dezelfde tijd door in de scanner (en ondergaan vanzelfsprekend dezelfde scans), maar hun data worden verzameld in de eerder genoemde parallelstudie (NL25924.058.08). Op basis van de ervaringen met studies waarin kinderen binnen het Leiden Institute for Brain and Cognition en elders worden geen problemen verwacht met de MRI-scans. Deelnemers worden uitgebreid geïnformeerd en gescreend (zie ook het antwoord op vraag D5), en gaan eerst in een 'dummy'-scanner om aan het idee te wennen. Hoewel er geen MRI-scans ten behoeve van diagnostiek zullen worden gemaakt, zullen we aan het team neuroradiologen onder leiding van Prof. Dr. M. van Buchem, die altijd de scans bekijken, alert te zijn op het feit dat bij NF1 met enige regelmaat abnormaliteiten in het brein worden gevonden. We zullen een bijeenkomst met het team neuroradiologen beleggen waar we met hen vaak-voorkomende abnormaliteiten (zoals optic nerve glioma) bij NF1 zullen doornemen. De procedure bij onverwachte bevindingen zullen worden uitgelegd aan ouders/vertegenwoordigers en deelnemers, persoonlijk en in de informatiebrieven. Specifiek zal worden uitgelegd dat zulke bevindingen zullen worden doorgegeven aan hun huisarts, die de bevindingen verder zal bespreken met de deelnemers en hun families.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
2333 AK, Leiden
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Leiden

Wassenaarseweg 52
2333 AK, Leiden
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)

Algemene inclusie-criteria: leeftijd tussen 9 en 13 jaar ten tijde van de studie. Nederlandstalig en een getekend toestemmingsformulier door ouders/verzorgers en deelnemers. NF1-patienten moeten voldoen aan de diagnostische criteria voor NF1, gespecificeerd door de National Institutes of Health (1988), dwz ze voldoen twee of meer van de volgende criteria: 6 of meer cafe-au-lait vlekken, twee of meer neurofibroma's, sproeten in huidplooien, een optisch glioma, twee of meer Lisch nodules, een eerstegraads familielid met NF1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-Verleden van psychiatrische aandoening (muv ADHD), hersentrauma, endocrinologische of neurologische aandoening. Gebruik van psychofarmaca (muv stimulants voor behandeling ADHD). Veel kinderen met NF1 (tot 40-50%) hebben ook ADHD. De meeste van hen gebruiken stimulants. Door de hoge incidentie willen we degenen met ADHD niet uitsluiten van onderzoeksdeelname. In plaats daarvan zullen we voor ADHD en het gebruik van psychofarmaca ter behandeling daarvan controleren in onze statistische analyses.

- contraindicaties voor MRI
- premature geboorte

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-10-2010
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2010
Soort:	Eerste indiening
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
CCMO	NL30665.058.09