

Onderzoek naar hersenen en gedrag bij kleuters (PIP)

Gepubliceerd: 01-07-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is om voorspellende, stratificatie en/of uitkomstmarkers te identificeren voor ASS. Voorspellende markers verwijzen naar elke objectieve test die helpt te voorspellen hoe het ontwikkelingsbeloop en de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ontwikkelingsstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48368

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIP

Aandoening

- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

autisme, autisme spectrum stoornis (ASS); aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD); ontwikkelingsachterstand

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Europese subsidie in het kader van Innovative Medicine Initiative (IMI) - AIMS-2-TRIALS (777394) & Horizon2020 programma van de EU (project [CANDY]);subsidieovereenkomst 847818

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autisme, gedrag, hersenscan, kleuter

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- ernst van de ASS symptomen, zoals gemeten door een ontwikkelingsinterview (ADI-R), een gestructureerde observatie (ADOS) en vragenlijsten ingevuld door de ouders. Met betrekking tot deze vragenlijsten zijn de kernmaten de Social Responsiveness Scale -Preschool (SRS-P), de Childhood Routines Inventory-Revised (CRI-R), en de Sensory Experience Questionnaire (SEQ)

Primaire voorspellers / kandidaat biomarkers:

1) cognitieve maten (op basis van touch screens) die verschillende aspecten weergeven van executief functioneren en aandacht (Sustained Attention, Reinforcement Learning Task, Inhibitory Control, Coherent Motion Task, Preference for novelty or familiarity), sociale cognitie (Emotional Dot Probe Task, False Belief, False Belief word learning, Emotion Recognition, Gaze Dot Probe Task, Social Reinforcement Learning Task, Inferring desire from gaze and facial expression) en zintuiglijke verwerking (Tactile sensory processing, Auditory sensory processing)

2) eye-tracking metingen van sociale motivatie (kijken naar natuurlijke sociale scènes met en zonder taal), verwerking van voorspelbaarheid (voorspelbaarheid contingentie) en sensorische verwerking (pupil-licht-reflex, multisensorische

integratie)

3) EEG/ERP-metingen van gezichtsverwerking (vooral de N170-latentie), auditieve verwerking (habituatie of auditief gamma), functionele hersenconnectiviteit (sociale/niet-sociale video's en resting state), sensorische verwerking (tactiele gating)

4) MRI-metingen van structurele en functionele hersenconnectiviteit (van structurele MRI, DTI en resting-state scan, allemaal tijdens de slaap) en MRS-spectra van de thalamus (om GABA-, glutamine- en glutamaatconcentraties te meten)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn maten van comorbide symptomen/stoornissen en van temperament

- Early/ Childhood Behaviour Questionnaire (CBQ)
- Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)
- Child Sleep Habits Questionnaire
- Intolerance of uncertainty questionnaire
- High Sensitivity Child Scale
- Epilepsy questionnaire
- Diet questionnaire

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autismespectrumstoornis (ASS), Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) en Developmental Delay (DD) zijn zeer genetische, heterogene neurologische

ontwikkelingsstoornissen (NDD's) die vaak samen voorkomen in dezelfde persoon en families. ASS kan betrouwbaar worden gediagnostiseerd bij klinisch verwezen kinderen vanaf de leeftijd van 2,5 - 3 jaar. Voorgaand onderzoek heeft laten zien dat er variatie is in het beloop van de kernsymptomen (tekorten in social-communicatieve gedragingen, en herhaalde en rigide gedragingen) over de leeftijd (Lord et al., 2015, Fountain et al., 2012). Verder ontwikkelt ongeveer 40% van de kinderen met ASS symptomen van ADHD, en 20% ontwikkelt epilepsie voor de leeftijd van 6 jaar. Bovendien heeft ongeveer 40% van de mensen met ASS een milde en 15% ernstige DD. Op dit moment zijn het niveau van taalontwikkeling en de intelligentie de belangrijkste voorspellers van de langetermijn uitkomst (Howlin et al., 2008). Voor het overige is echter weinig bekend over de factoren die van invloed op de variatie in het beloop en de langetermijn uitkomst. Er is dus behoefte aan voorspellende biomarkers voor ASS. Een voorspellende biomarker is een maat of test die het mogelijk maakt om het ontwikkelingsbeloop en de uitkomst van een kind met ASS te voorspellen, iets dat een zeer belangrijk punt is voor ouders. Meer kennis over of en waardoor een kind zal verbeteren of verslechteren op een bepaald domein van de ontwikkeling is ook van belang voor het indiceren en opstarten van interventies en zal sturing geven aan het ontwikkelen van nieuwe interventies. ASS is waarschijnlijk ook een verzameling van verschillende stoornissen die gekenmerkt worden door een aantal gemeenschappelijke symptomen zoals gedefinieerd door de DSM-5. Het tweede doel van dit onderzoek is om stratificatiemarkers en uitkomstmarkers vast te stellen en valideren. Stratificatiemarkers maken het mogelijk om ASS te subtyperen in biologisch meer heterogene subtypes en interventies te ontwikkelen en onderzoeken in het kader van precisiegeneeskunde, en uitkomstmarkers kunnen dienen als een *proxy*, een eerste indicator van (latere) klinische effecten. Er is al onderzoek gaande naar voorspellende, stratificatie en uitkomstmarkers bij patiënten met ASS van 6 jaar en ouder, tot op volwassen leeftijd. Kandidaat biomarkers uit dit onderzoek bij oudere patiënten zullen ook in het onderzoek bij kleuters worden onderzocht. Deze studie zal ook onderzoeken of er gedeelde biomarkers kunnen zijn tussen NDD's (ASS, ADHD, DD), versus markers die verschillend zijn voor specifieke subgroepen binnen of over categorische diagnostische grenzen.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is om voorspellende, stratificatie en/of uitkomstmarkers te identificeren voor ASS. Voorspellende markers verwijzen naar elke objectieve test die helpt te voorspellen hoe het ontwikkelingsbeloop en de ontwikkelingsuitkomst van een kind met ASS zal zijn, of en in welke mate de kernsymptomen (sociaal gedrag en communicatie, herhaalde en rigide gedragingen, afwijkingen in zintuiglijke informatieverwerking) zullen verbeteren of verslechteren over de kleuterjaren, en/of het kind comorbide stoornissen zal ontwikkelen (zoals ADHD of epilepsie).

Stratificatiemarkers verwijst naar elke test die ASS onderverdeelt in biologisch meer homogene subtypes, en uitkomstmarkers verwijst naar elke test die kan

worden gebruikt als een proxy voor een (latere) klinische verbetering.

De secundaire doelen zijn om a) de relaties vast te stellen tussen de individuele variatie in het "typische" beloop van de ontwikkeling van de hersenen enerzijds en de cognitieve en gedragsmatige ontwikkeling anderzijds over de kleuterjaren, en b) begrijpen of er gedeelde biomarkers kunnen zijn tussen NDD's (ASS, ADHD, DD), versus markers die verschillend zijn voor specifieke subgroepen binnen of over categorische diagnostische grenzen. c) stratificatiemarkers te onderzoeken en valideren bij kleuters met ASS die nu worden onderzocht bij oudere kinderen, adolescenten en volwassenen met ASS.

Onderzoeksopzet

Het huidige multicenter onderzoek hanteert een longitudinaal design en een multidisciplinaire insteek. Het hoofddoel is om voorspellende, stratificatie of uitkomstmarkers te identificeren voor ASS. We beogen om in totaal N=460 kinderen (ASS=180, ADHD=50, ontwikkelingsachterstand=50, gezonde controles =180) te includeren van ongeveer 3-7 jaar oud. Elk kind en zijn ouders wordt onderzocht op drie meetpunten (~3-4 jaar, ~4-5 jaar, ~5-6 jaar; de ADHD groep zal niet tijdens het eerste meetpunt worden onderzocht). De ernst van de kernsymptomen van ASS en bijkomende symptomen wordt op alle drie de meetpunten bepaald om longitudinale modellen te maken van het beloop van deze symptomen. Een uitvoerige fenotypering van de kandidaat biomarkers (die omvatten: cognitieve maten, eye-tracking, EEG en MRI gemaakt tijdens de slaap) zal plaats vinden op de eerste twee meetpunten. Dit zal ons in staat stellen te onderzoeken of bepaalde cognitieve of neurobiologische afwijkingen op meetpunt 1, of de verandering hierin tussen meetpunt 1 en 2 samenhangt met de veranderingen in de ernst van de symptomen over de tijd, en/of de klinische uitkomst op meetpunt 3.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een longitudinaal project waarbij onderzoeksgegevens worden verzameld op 3 meetpunten. Op meetpunt 1 en 2 is er een bezoek aan het Donders Centrum, waarbij elk bezoek gespreid kan zijn over 2 dagen (in total 10-12 uur). Bij meetpunt 1 en 2 bezoek vindt een invasieve meting plaats (MRI scan tijdens de slaap). Andere metingen omvatten het maken van cognitieve taken met touch screens, eye-tracking, en EEG/ERP metingen, en het invullen van vragenlijsten door de ouders, online.

Op meetpunt 2 wordt ook bloed afgenomen door middel van een venapunctie.

Meetpunt 3 omvat alleen het invullen van vragenlijsten door de ouders, online.

Alle onderzoeksprocedures worden uitgevoerd door ervaren en getrainde onderzoekers. We hebben uitvoerige maatregelen genomen (zie sectie J hierboven)

om er voor te zorgen dat de kleuters zich op hun gemak voelen, en om ongemak en stress te voorkomen.

Er zijn geen specifieke risico*s verbonden aan elk van deze onderzoeksprocedures.

Potentiele voordelen voor de deelnemers zijn dat het onderzoek kan leiden tot het vaststellen van biomarkers die een toegevoegde waarde hebben in het voorspellen van het beloop en de prognose van ASS, en/of in het stratifieren van ASS in subgroepen, en/of gebruikt kunnen worden om de uitkomst van behandelingen te monitoren. Gezinnen die deelnemen kunnen verder een korte rapportage ontvangen over de resultaten van psychologische en gedragstesten.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525 EN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

ASS groep:

- vastgestelde of verwachte klinische diagnose autismespectrumstoornis volgende de DSM-5 criteria
- jongen of meisje, 3 jaar of ouder
- Non-Verbale mentale leeftijd $\geq$ 18 maanden op de Mullen test
- alle vormen van comorbiditeit toegestaan

ADHD groep:

- vastgestelde klinische diagnose ADHD volgende de DSM-5 criteria
- jongen of meisje, 4 jaar of ouder
- Non-Verbale mentale leeftijd $\geq$ 18 maanden op de Mullen test
- alle vormen van comorbiditeit toegestaan

Ontwikkelingsachterstand groep:

- klinisch vastgestelde ontwikkelingsachterstand
- jongen of meisje, 3 jaar of ouder
- Non-Verbale mentale leeftijd $\geq$ 18 maanden op de Mullen test
- alle vormen van comorbiditeit toegestaan

Gezonde controles:

- jongen of meisje vanaf de leeftijd van 2,5 jaar
- niet bekend met ontwikkelingsstoornis of medische aandoening die gepaard gaat met afwijkingen van de hersenen en/of gedrag.

Alle groepen:

- Beschikbaarheid van een ouder/verzorger met voldoende beheersing van de Nederlandse taal om a) schriftelijke informed consent te geven, en b) informatie te geven over het gedrag, de ontwikkelingsgeschiedenis en klachten/symptomen van het kind.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle groepen:

- Duidelijke beperking van gehoor of visus die niet gecorrigeerd wordt door bril of gehoorapparaat
- Aanwezigheid van contraindicatie voor MRI onderzoek (bv metalen voorwerpen, beugels), ontbreken van informed consent van een ouder/wettelijke verzorger voor deelname aan onderzoek; of aanwezigheid van factoren waardoor een kind

geen "slaap-scan" kan maken (claustrophobie, gevoeligheid voor geluid, op de buik slapen).

- MRI contraindicaties bij de ouder, of niet beschikbaar zijn van de ouder of verzorger of anderszins een vertrouwd volwassen persoon om bij het kind te zijn tijdens de "slaap-scan".

ASS en ADHD groepen:

- de aanwezigheid van een bekend genetisch syndroom die geassocieerd is met ASS, zoals Tubereuze Sclerose, Fragiel X, Rett, Williams, enz.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-07-2020
Aantal proefpersonen:	92
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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

CCMO

ID

NL68615.091.19