

BECAUSE: van gedrag tot cel bij sensorische verwerking in autisme

Gepubliceerd: 20-07-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het hoofddoel van dit voorstel is het karakteriseren van de neurobiologische basis van sensorische verwerkingstekorten in ASD. De eerste hoofddoel is om het Nederlands Autism Register te gebruiken voor het kiezen van extreme gevallen van hoge en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48762

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BECAUSE: van gedrag tot cel bij sensorische verwerking in autisme

Aandoening

- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Autisme ASS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: VU

Overige ondersteuning: ZonMW TOP subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autisme, E/I inbalance, Pluropolitente Stam Cellen (iPSCs), Sensorische

verwerking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Self-reported behavioural questionnaire on sensory processing
2. Self-reported behavioural questionnaire on daily life functioning, such as clinical severity, social problems, educational attainment, and wellbeing
3. Neuropsychological tasks on sensory processing
4. Neurophysiological (i.e., EEG) parameters
5. Polygenic Risk Scores
6. Cellular assays

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mensen met autisme hebben beperkte sociale vaardigheden, zijn inflexibel en vaak overgevoelig voor zintuigelijke prikkels. Een nieuwe theorie suggereert dat een verstoord mechanisme in de hersenen de oorzaak is van zintuigelijke overgevoeligheid en dat dit gerelateerd is aan de sociale problemen. Wij testen deze theorie door voor het eerst verschillende domeinen van onderzoek aan elkaar te verbinden: we onderzoeken zintuigelijke overgevoeligheid a) met vragenlijsten over zintuigelijke ervaringen van mensen met autisme, b) met behulp van neuropsychologische tests, c) door het meten van hersenactiviteit, d) op basis van genetisch materiaal, e) met een unieke studie van hersencellen van mensen met sterke of juist zwakke zintuigelijke overgevoeligheid. Dit laatste doen we door van menselijke stamcellen hersencellen te genereren. Ons doel is om meer inzicht te krijgen in de oorzaken van autisme. Wij verwachten dat dit leidt tot betere diagnostiek en interventies, en een doorbraak binnen het cellulaire onderzoek naar autisme.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit voorstel is het karakteriseren van de neurobiologische basis van sensorische verwerkingstekorten in ASD. De eerste hoofddoel is om het Nederlands Autism Register te gebruiken voor het kiezen van extreme gevallen van hoge en lage sensorische gevoeligheid bij ASD- en controle deelnemers en de relatie tussen sensorische gevoeligheid en sociale en dagelijkse functionele vaardigheden en klinische ernst te onderzoeken. Het tweede hoofddoel is een gedetailleerde evaluatie van 80 vooraf geselecteerde ASD- en 80-controle-deelnemers uit te voeren met behulp van sensorische verwerkingstaken en EEG, met name gericht op sensorische gevoeligheid en E / I-balans. Het derde hoofddoel is om in vitro kleine, gestandaardiseerde neuronale netwerken te genereren, gemaakt van menselijke neuronen afgeleid van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs) en om verschillen in synaptische en netwerkeigenschappen in verband met E / I-balans op te nemen. IPSC-cellen worden verzameld uit 20 ASD en 20 controle deelnemers.

Het doel van het DNA amendement onderzoek is om te bestuderen welke rol DNA speelt bij de verwerking van prikkels verwerkt in de hersenen van mensen met en zonder autisme.

Onderzoeksopzet

A) De NAR: een longitudinaal register

We gebruiken een van de grootste klinische longitudinale ASD-samples waarbij zintuiglijke verwerking is gemeten. Alle deelnemers worden geworven via het Nederlandse Autism Register (NAR) (www.nederlandsautismeregister.nl), een longitudinaal cohort van 2000 deelnemers met ASD (1000 volwassenen, IRB goedgekeurd). Sinds 2013 completeren NAR-deelnemers jaarlijks online vragenlijsten, waarbij ze een breed scala aan gegevens beoordelen, waaronder klinische ernst, behandeling en medicatie, comorbide psychiatrische problemen, onderwijs en welzijn. De NAR heeft in 2016 een gevalideerde zelfrapportenformulier over sensorische verwerking toegevoegd (Tavassoli et al., 2014). We zullen de eerste resultaten van dit zelfverslag gebruiken om de voorselectie van lage en hoge gevoelige personen in NAR uit te voeren. Daarnaast zullen we de uitgebreide NAR-gegevensverzameling gebruiken om te onderzoeken hoe sensorische verwerkingsgevoeligheden bij volwassenen correleren met (voorspellen) ASD-ernst.

B) Functionele biomarkers voor ASD: EEG

We zullen samenwerken met NBT Analytics (www.nbt-analytics.com), een spin-off bedrijf van het Linkenkaer-Hansen lab in Amsterdam, om een **ASD diagnose tool te produceren, gebaseerd op EEG metingen. Deze tool wordt gebruikt voor de tweede stap in onze selectieprocedure voor extreme Sensorische gevoeligheid, afhankelijk van het resultaat van de volgende synaptische analyses in project B, verder geoptimaliseerd als een diagnostisch hulpmiddel voor ASD. NBT Analytics heeft een unieke aanpak ontwikkeld voor het classificeren van hersenziektefenotypes op basis van EEG-biomarkers (zie project A hieronder), die eerder succesvol is toegepast voor patiëntenclassificatie in andere ziekte

domeinen voor (Figuur 5). Daarnaast hebben zij een nieuwe berekeningsmethode ontwikkeld met behulp van Detected Fluctuation Analysis (DFA) om de E / I-ratio te kwantificeren vanuit de hersenoscillaties gemeten met EEG (Figuur 3). We zullen deze methode toepassen om de verschillen in E / I-balans in hoge en lage gevoeligheid in ASD te onderzoeken. Na afloop van het EEG onderzoek worden deelnemers benaderd om via de post een speeksel sample te delen.

C) Het gebruik van IPSC's in ASD onderzoek

Bij ASD's zijn ongeveer 10% van de syndromen monogeen, met redelijk goede dierenmodellen beschikbaar (Nelson en Valakh, 2015). Het is evenwel niet duidelijk in hoeverre deze diervormen relevant zijn voor de overige 90% syndromen in ASD met sterk polyge oorsprong, waar veel ziektegenen slechts een kleine fractie dragen bij het totale ziekte-risico. Daarom hebben we gekozen om deze vormen van ASD te bestuderen met behulp van micronetwerken van menselijke neuronen afgeleid van IPSC's uit geselecteerde extreme gevallen van sensorische verwerking.

Google Translate for Business:Translator ToolkitWebsite Translator

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers worden uitgenodigd voor onderzoek bij het EEG lab in de VU Universiteit. De EEG-testbatterij bestaat uit een ruststand EEG analyse, waarbij vier eenvoudige neuropsychologische taken worden aangeboden voor sensorische verwerking (zie bijlage 1). Deze taken omvatten alleen neutrale stimuli (bijvoorbeeld cirkels, punten) en geen beledigende, beledigende of emotionele beelden. Deelnemers krijgen na een korte voorbereiding, een 128-kanaals "hoge dichtheid" EEG-cap op en nemen plaats in een comfortabele stoel voor een computerscherm, in een zogenaamde Faraday kamer. Dit is een kleine kamer die is ontworpen om reflecties van geluid of elektromagnetische golven volledig te absorberen. De deelnemers kunnen te allen tijde de experimentator in kennis stellen als er iets verkeerd is met behulp van een signaalknop. De voorbereiding op de EEG-sessie duurt ongeveer 45 minuten, en de taakuitvoering duurt ongeveer 75 minuten. Het verwijderen van de EEG dop duurt ongeveer 20 minuten. De taak eindigt met een korte debriefing waarin we de taken kort uitleggen en in welke onderwerpen vragen kunnen stellen. Na afloop van het EEG onderzoek worden de deelnemers via de mail benaderd met de vraag of ze mee willen doen met DNA onderzoek. Indien zij hiervoor goedkeuring geven ontvangen ze per post een pakket waarmee speeksel kan worden opgestuurd naar de onderzoekers. DNA kan worden bepaald op basis van speeksel.

Voor de ASD-deelnemers wordt de Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS) afgenomen. De ADOS is een semi-gestructureerde, gestandaardiseerde beoordeling (duur 45 minuten). De ADOS is gebaseerd op de observatie van diverse activiteiten die rechtstreeks verband houden met een diagnose van ASD. Het gedrag wordt waargenomen en gecodeerd. Daarnaast wordt de 3Di afgenomen bij de ouders van de deelnemers. Dit is een kort diagnostisch interview over aan autisme gerelateerd gedrag.

Een selectie van 10 hoog en 10 laag scorende EEG deelnemers wordt uitgenodigd om een **huidbiopsie te leveren. De huidbiopsie wordt verkregen door een arts of assistent met de volgende procedure: Nadat een plaatselijke verdoving is ingespoten, wordt een klein, scherp gereedschap dat eruit ziet als een appelboortje over de laesie geplaatst, ingedrukt en langzaam gedraaid om een ** rond stukje huid te verwijderen. Het huidmonster wordt opgeheven met een klein gereedschap en wordt gesneden uit het weefsel hieronder. Door de snelle ontwikkeling van IPS-celprocedures is het zeer waarschijnlijk dat huidbiopsie bij het begin van deze fase van het project (fase II, september 2018) niet meer nodig is, omdat haarweefsel voldoende celmateriaal biedt. Voor deze procedure snijden de deelnemers zelf een klein stukje haar en sturen ze in een speciale envelop naar de VU. Deze verandering zou de last van de deelnemers vergemakkelijken. Indien nodig wordt een wijziging ingediend.

De risico's van EEG kunnen als verwaarloosbaar beschouwd worden, aangezien EEG een niet-invasieve techniek is. In het onwaarschijnlijke geval dat het EEG-patroon een afwijkende activiteit voorstelt (bijv. Epileptische aanvallen), zullen we eerst de bevinding met een onafhankelijke onderzoeker controleren. Als verdere neurologische beoordeling vereist is, verwijzen we de deelnemer naar hun huisartsen, zoals uitgelegd in de informatiebrief.

De afname van DNA brengt geen risico met zich mee.

Huidbiopsie is een veilige en gemakkelijke, vaak uitgevoerde procedure, uitgevoerd door een zorgverlener. De complicaties die kunnen optreden zijn wondinfectie en bloedingen, maar dit gebeurt in zeer zeldzame gevallen. Houd er rekening mee dat het waarschijnlijk is dat we geen huidbiopsie nodig hebben, maar kan vertrouwen op haarweefsel. Het potentieel gebruik van haarweefsel houdt geen risico in.

Contactpersonen

Publiek

VU

De Boelelaan 1085
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

VU

De Boelelaan 1085
Amsterdam 1081HV
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)

Diagnose Autismespectrumstoornis, ouder of naaste van persoon met
Autismespectrumstoornis of controle
Extreem hoge of lage score (7e profiel) op de Sensory Processing Questionnaire
(SPQ)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exlusie criteria:

- IQ onder de 80, leeftijd jonger dan 20 of ouder dan 55, , Exculsie criteria voor autisme groep:
- geen officiële autisme diagnose, Exculsie criteria voor controle groep:
- een autisme diagnose
- Score boven de cutoff op de Autisme Quotient vragenlijst

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2017
Aantal proefpersonen:	240
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL61614.029.17