

BRAINmodel: BREIN in balans in zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornissen

Gepubliceerd: 26-09-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het karakteriseren van E/I balans op verschillende translationele niveaus (klinische EEG meting, in vitro E/I balans meting), en het bestuderen van zijn relatie met metabole- en immuunprocessen, klinische profielen, gedrag en cognitie. 1. Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53929

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BREIN

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

autisme spectrum stoornis, monogenetisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autisme, excitatie, inhibitie, ontwikkelingsstoornis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Per deelnemer:

- neurofysiologisch profiel (gebaseerd op een klinische EEG meting en op een in vitro meting op patiënt-eigen IPSC-verkregen neuronen en neuronale netwerken)
- metabool profiel (gebaseerd op anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, urine sample, X-hand)
- immunologisch profiel (gebaseerd op anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek)
- resultaten van neurocognitieve- en gedragsonderzoeken
- kennis van medicatie die in vitro effectief is voor het herstellen van de excitatie/inhibitie balans in de deelnemer

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen (inclusief verstandelijke beperking, autisme spectrum stoornis en ADHD) zijn met een prevalentie van ongeveer 1% veelvoorkomend. Zij hebben een grote impact op het leven van de patiënt en diens naasten. Deze ontwikkelingsstoornissen brengen tevens erg veel kosten met zich mee voor de westerse maatschappij. De levenslange duur van de beperking draagt hier aan bij in combinatie met een veelheid aan comorbiditeiten, die het volledige terrein van de somatische en psychiatrische geneeskunde beslaan. Een behandeling is niet

aanwezig.

Monogenetische ontwikkelingsstoornissen (mNDDs) zijn veroorzaakt door enkelvoudige genetische varianten. De pathofysiologie van deze stoornissen is multifactorieel en omvat genetische defecten, en dysregulatie van moleculaire/synaptische-, metabole- en immuunprocessen. Verstoring van al deze processen resulteert in een dysregulatie van de neuronale excitatie/inhibitie (E/I) balans, benodigd voor een goede functie van het brein en informatieverwerking.

mNDDs maken het mogelijk om deze E/I balans te onderzoeken in relatie tot etiologie en behandeling. Hiervoor wordt gebruikt gemaakt van een multi-level strategie, waarbij neurofysiologische resultaten van patiënt-eigen pluripotente stamcellen gerelateerd worden aan klinische uitkomsten. Het uiteindelijke doel van het BRAINmodel project is om precisie medicatie te kunnen selecteren, effectief in het herstellen van de E/I balans.

Doel van het onderzoek

Het karakteriseren van E/I balans op verschillende translationele niveaus (klinische EEG meting, in vitro E/I balans meting), en het bestuderen van zijn relatie met metabole- en immuunprocessen, klinische profielen, gedrag en cognitie.

1. Het karakteriseren van neurofysiologische profielen (EEG) in kinderen met specifieke mNDDs, i.) om deze te vergelijken met profielen van gezonde kinderen, ii.) om deze te relateren aan de resultaten van de neurofysiologische metingen verricht op patiënt-eigen pluripotente stamcellen.

2. Het karakteriseren van klinische profielen (inclusief metabolisme, immunologie, neurocognitief/gedrag) om i.) deze te vergelijken met gezonde referenties, ii.) om de klinische kenmerken te gebruiken als een eindpunt evaluatie om ernst en symptoom variatie te meten als een uitdrukking van verstoorde neuronale homeostase, en iii.) te beoordelen of (en welke) klinische kenmerken voorspellers zijn van verstoorde neuronale homeostase

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft een multi-center, prospectieve, observationele studie waarbij de deelnemers worden onderworpen aan minimaal invasieve metingen.

Inschatting van belasting en risico

Geen risico op nevenbevindingen

Bloedafname kan gevoelig zijn (maar we gebruiken verdovende "emla" zalf indien gewenst) en kan een klein hematoom veroorzaken

Tijd en reisafstand, we hebben dit geprobeerd te minimaliseren door gebruik te maken van vragenlijsten en online afspraken.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- Op papier toestemming gegeven voor deelname
- Moleculair bevestigd pathogeen defect in één van de volgende genen: EHMT1,

SETD1A, KNMT3A, KMT2C, KMT2D, KDM3B, KDM6B, DNMT3A (Chromatinopathieën) of STXBP1, SYT1, SNAP25, RIMS1 (SNAREopathieën)
- Leeftijd ≥ 5 of ≤ 17 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen moleculair bevestigde diagnose van een defect in één van de volgende genen: EHMT1, SETD1A, KNMT3A, KMT2C, KMT2D, KDM3B, KDM6B, DNMT3A (Chromatinopathieën) of STXBP1, SYT1, SNAP25, RIMS1 (SNAREopathieën)
Aanvullende genetische diagnoses of grotere genetische defecten die invloed hebben op het, aan de genafwijking gerelateerde, fenotype.
- Leeftijd ≤ 4 of ≥ 18 jaar
- Extreem prematuur geboren (< 32 weken zwangerschapsduur)
- Aanwezigheid van ernstige, onstabiele ziekte (o.a. gastro-intestinaal, respiratoir, cardiovasculair, endocrinologisch, metabool)
- Aanwezigheid van ernstige psychiatrische ziekte (huidige ernstige depressie of psychose)
- Onmogelijkheid om de polikliniek van het Radboudumc of N=You Amsterdam UMC te bezoeken

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:	03-12-2022
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL81570.091.22