

DE SOCIALE EN COGNITIEVE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN
INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

**De cognitieve ontwikkeling, autismespectrumstoornis kenmerken en het effect van
intranasale insulinespray bij het Phelan-McDermid syndroom.**

*Een studie naar het effect van intranasale insuline op de ontwikkeling van slaap,
prikkelverwerking en communicatie en gedrag bij kinderen met het Phelan-McDermid
syndroom*

N. D. M. Oliemans

S3212548

Begeleider: Dr. A. M. N. Huyghen

Tweede beoordelaar: Dr. L. Visscher

Opdrachtgever: Autisme Team Noord-Nederland (ATN),

Jonx, onderdeel van Lentis

Begeleider ATN: Dr. A. M. Landlust, promovendus

Masterthese orthopedagogiek

Faculteit gedrags- en maatschappijwetenschappen

Rijksuniversiteit Groningen

Datum: 17-06-23

Woorden: 8723 (exclusief figuren en tabellen)

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Samenvatting

Het Phelan-McDermid syndroom (PMS) is een zeldzame genetisch aandoening met een deletie of pathogene variatie van chromosoom 22q13.3 en het *SHANK3* gen. PMS kenmerkt zich door een algehele ontwikkelingsachterstand, verlaagde spierspanning, verstandelijke beperking en problemen in de (sociale) communicatie. Vanuit een clinical trial van het experticeentrum *Uniek* van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) is een pilot proefbehandeling gestart met intranasale insulinespray. Eerder onderzoek van Boels, (2022) rapporteerde dat ouders beschreven dat hun kind met PMS na insulinebehandeling prikkels beter leek te begrijpen, dat bepaalde gedragingen makkelijker werden aangeleerd, en dat sociale vaardigheden en slaap leken te zijn verbeterd. In de huidige studie wordt eerst een beeld geschetst van de cognitieve en sociale ontwikkeling bij PMS, daarna wordt beschreven of intranasale insulinespray een effect laat zien op specifieke ontwikkelingsdomeinen: de ontwikkeling van slaap, prikkelverwerking, communicatie en gedrag. De onderzoeksresultaten laten zien dat er hoge interindividuele variatie is op de cognitieve en sociale ontwikkeling en dat er geen samenhang lijkt te zijn tussen deze constructen. Op groepsniveau is er geen effect te zien van intranasale insulinespray, op individueel niveau is er veel inter- en intra-individuele variatie te zien. Participanten die intranasale insulinespray gebruiken laten minder vaak een achteruitgang zien dan de controlegroep en dan bekend is bij PMS. Er lijkt een voorzichtig positief effect van intranasale insulinespray te zijn op slaap, communicatie en gedrag, en met name de prikkelverwerking en de algehele ontwikkeling. Er kunnen echter geen sterke conclusie worden getrokken gezien de kleine onderzoeksgroep. Vervolgonderzoek zou meer samenwerking kunnen opzoeken met andere ziekenhuizen om een grotere behandelgroep en controlegroep te werven. Daarnaast zouden de kwantitatieve gegevens kunnen worden aangevuld met kwalitatieve gegevens.

Sleutelwoorden: Phelan-McDermid, cognitieve ontwikkeling, ASS, intranasale insulinespray behandeling

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Abstract

Phelan-McDermid syndrome (PMS) is a rare genetic condition involving a deletion or pathogenic variation of chromosome 22q13.3 and *SHANK3* gene. PMS is characterized by a general developmental delay, reduced muscle tone, intellectual disability and problems in (social) communication. The center of expertise *Uniek* of the University Medical Center Groningen (UMCG) has started a trial treatment with intranasal insulin treatment. Previous research of Boels, (2022) reported that parents reported that their child with PMS seemed to understand sensory information better, that certain behaviors were more easily learned and that social skills and sleep seemed to be improved after insulin treatment. The current study first sketches a picture of cognitive and social development followed by a description of whether intranasal insulin spray has an effect on specific developmental domains: the development of sleep, sensory processing, communication and behavior. The research results show that there is large inter-individual variation in cognitive and social development and that there seems to be no relation between these constructs. At group level no effect of intranasal insulin spray can be seen, at individual level a lot of inter- and intra-variation can be seen. Participants who use intranasal insulin spray show less often a decline than the control group and what is usually seen with PMS. There seems to be a small positive effect of intranasal insulin spray on sleep, communication and behavior, and especially sensory processing and the overall development. However, no firm conclusion can be drawn given the small study group. Follow-up research could seek more collaboration with other hospitals to recruit a larger treatment group and control group. In addition, the quantitative data could be complemented with qualitative data.

Key words: Phelan-McDermid syndrome, cognitive developmental age, ASS, intranasal insulin spray treatment

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave.....	4
Inleiding.....	6
Algehele ontwikkeling.....	6
<i>SHANK3</i> gen, prikkelverwerking, communicatie en slaap	7
Invloed van PMS op het dagelijks leven van kinderen en ouders	8
Behandeling	9
Huidig onderzoek	11
Methode.....	12
Onderzoeksdesign.....	12
Respondenten	12
Instrumenten	12
Instrumenten algemeen beeld	13
Instrumenten intranasale insulinespray behandeling.....	13
Procedure:.....	15
Analyse:.....	16
Resultaten	17
Beschrijvende statistiek voor de cognitieve ontwikkeling en kenmerken van autismespectrumstoornis	17
Beschrijvende analyse cognitieve ontwikkelingsleeftijd en kenmerken van autismespectrumstoornis	17
Regressieanalyse cognitieve ontwikkelingsleeftijd en kenmerken van autismespectrumstoornis	22
Beschrijvende statistiek intranasale insulinespray	23
Analyse op groepsniveau.....	23
Analyses op individueel niveau.....	24
ASQ-2.....	25
ESAT	26
CSHQ-NL.....	26
SSP-NL.....	27
Contextfactoren	29
Discussie.....	30
Conclusie algemeen beeld van de ontwikkeling en terugkoppeling theorie	30
Conclusie effect van intranasale insulinespray behandeling en terugkoppeling theorie	31
Sterke punten	33
Aanbevelingen vervolgonderzoek	34

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN
INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Conclusie	36
Literatuurlijst:	37
Bijlage A.....	45

Inleiding

Het Phelan-McDermid syndroom (PMS) is een zeldzame genetische aandoening waarbij er sprake is van een deletie of pathogene variatie van een deel van chromosoom 22q13 waar het *SHANK3* gen zich bevindt (Phelan, 2008; Tabet et al., 2017). PMS wordt gekenmerkt door een algemene ontwikkelingsachterstand, verlaagde spierspanning, verstandelijke beperking en problemen in de sociale communicatie (Phelan, 2008; Zwanenburg et al., 2016a; Landlust et al., 2023). Daarnaast komen er verschillende andere problemen voor bij PMS, zoals slaapproblemen en epilepsie en kan er sprake zijn van kleine fysieke bijzonderheden zoals lange wimpers, grote of ongebruikelijke oren, grote handen, en volle wangen (Phelan, 2008; Soorya et al., 2013). 73%-84% van de kinderen met PMS voldoet daarnaast ook aan de criteria voor een autismespectrumstoornis (ASS) blijkt uit onderzoeken van De Rubeis et al. (2018) en Soorya et al. (2013).

Algehele ontwikkeling

De ontwikkeling van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom verloopt op verschillende domeinen anders in vergelijking met neurotypische kinderen. De maximale ontwikkelingsleeftijd van kinderen met PMS loopt gemiddeld door tot ongeveer drie jaar (Zwanenburg et al., 2016b). Naast deze beperkte ontwikkeling kan het voorkomen dat rond de leeftijd van zes jaar er een terugval is in de ontwikkeling waarbij er vaardigheidsverlies optreedt (Kohlenberg et al., 2020; Phelan et al., 2005; Reiersen et al., 2017). Reiersen et al. (2017) beschrijven dat 43% van de 42 participanten te maken kreeg met een terugval en 40% van de participanten herstelde van de verloren vaardigheden. Verlies van spraak/taal komt het meeste voor (Phelan et al., 2005). Ook de cognitieve ontwikkeling verloopt anders bij kinderen met PMS in vergelijking met neurotypische kinderen. Zwanenburg et al. (2016b) vonden in hun onderzoek uitgevoerd bij kinderen van acht tot 178 maanden (14;8 jaar), dat elf van de negentwintig kinderen geen ontwikkeling lieten zien op hun cognitieve ontwikkeling bij twee metingen met een tijdsbestek van ten minste vijf maanden. Daarnaast viel op dat tussen de personen er veel variabiliteit te zien was betreffende de cognitieve ontwikkelingsleeftijd. De achterblijvende ontwikkeling leek op jonge leeftijd minder een belemmerende factor te zijn dan bij oudere kinderen, mogelijk omdat op jongere leeftijd (tot drie jaar) minder vaardigheden verwacht worden dan op latere leeftijd (3-9 jaar). Het is relatief onbekend wat het beeld is van de cognitieve ontwikkeling bij oudere kinderen en jongvolwassenen. Droogmans et al. (2020) geven een eerste indruk van de cognitieve ontwikkelingsleeftijd bij volwassenen en vonden bij zeven volwassen participanten met PMS en een ernstige tot zeer ernstige verstandelijke

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

beperking een cognitieve ontwikkelingsleeftijd die varieerde van minder dan drie maanden tot drie jaar en zes maanden.

Naast een andere cognitieve ontwikkeling komen er ook meer psychiatrische problemen voor zoals een ASS. Het is echter mogelijk dat een ASS bij sommige kinderen met PMS ten onrechte wordt gediagnosticeerd. Sommige symptomen die passend kunnen zijn bij een ASS, zoals communicatieproblemen, kunnen mogelijk ook verklaard worden door de overlap in symptomen met een verstandelijke beperking. Ponson et al. (2018) beschrijven dat taalproblemen in combinatie met cognitieve beperkingen kunnen leiden tot gedragingen die lijken op een ASS, maar dat onderliggende neurofysiologische netwerken verschillend zijn. Het is onduidelijk in hoeverre ASS kenmerken gerelateerd zijn aan het ontwikkelingsniveau. De Rubeis et al. (2018) vonden in hun onderzoek uitgevoerd bij zeventien personen met PMS, dat twee personen met een relatief milde verstandelijke beperking niet voldeden aan de criteria van een ASS gemeten met de ADOS-2, ADI-R en de DSM-5 criteria. Burdeus-Olavarrieta et al. (2021) vonden in hun onderzoek bij zestig personen met PMS dat de mate van ernst van de ASS kenmerken, gemeten met de ADOS-2, ongeveer gelijk was tussen personen met meer en minder verbale vaardigheden. De mogelijke samenhang tussen de ASS kenmerken en de cognitieve ontwikkeling bij personen met PMS is nog niet nader onderzocht. In de praktijk blijkt dat veel ouders vragen hebben over de ontwikkelingsmogelijkheden van hun kind. Meer kennis over de cognitieve ontwikkeling en ASS kenmerken kan mogelijk een antwoord geven op deze vragen van ouders.

***SHANK3* gen, prikkelverwerking, communicatie en slaap**

Het *SHANK3* gen wordt in verband gebracht met zowel PMS als een ASS (Costales & Kolevzon, 2015; LeBlond et al., 2014; Uchino & Waga, 2013). Door beschadiging van het *SHANK3* gen mist (een deel van) de code voor het SHANK3eiwit waardoor de signaaloverdracht tussen de zenuwcellen niet optimaal is (Federatie medisch specialisten, 2018; Tabet et al., 2017). Onderzoek van Peça et al. (2011) bij gemuteerde *SHANK3* muizen liet zien dat er abnormale synaptische eiwitniveaus bij de postsynaptische dichtheid van de glutamaat synapsen waren. Deze muizen lieten daarbij gedragingen zien die deden denken aan een ASS.

De sensorische prikkelverwerking lijkt atypisch te verlopen bij personen met PMS (Serrada-Tejeda et al., 2022). Een mogelijke verklaring hiervoor ligt in het *SHANK3* gen. De suboptimale signaaloverdracht waardoor prikkels minder goed verwerkt kunnen worden kan een verklaring zijn voor de sensorische prikkelverwerking dat wordt gezien bij personen met PMS.

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Niet alleen problemen in de prikkelverwerking maar ook communicatieproblemen spelen een rol bij PMS. De atypische prikkelverwerking lijkt hiermee samen te hangen. Onderzoekers vonden dat bij kinderen met een ASS sensorische hyporesponsiviteit en ‘prikkelzoekende gedragingen’ (‘sensory seeking patterns’) samenhangen met lagere sociaal-communicatieve en algemene dagelijkse vaardigheden (Lane et al., 2010; Liss et al., 2006; Watson et al., 2011). Sensorische hyperresponsiviteit daarentegen hing samen met betere communicatieve vaardigheden (Watson et al., 2011). In tegenstelling tot wat eerder werd gedacht toont recent onderzoek aan dat taalbegrip evenveel is aangetast als taalexpressie (De Rubeis et al., 2018; Brignell et al., 2021). Brignell et al. (2021) vonden in hun onderzoek een sterke associatie tussen de deletiegrootte en het vermogen om zich in woorden uit te drukken. Een grotere deletie hing daarbij samen met hoger verminderd vermogen op taalexpressiviteit dan een kleinere deletie. In een wereldwijde survey onder ouders van kinderen met PMS gaf 97% ($N=584$) van de ouders aan dat er sprake was van problemen in de communicatie en spraak. De beperkte communicatie zorgt ervoor dat ouders niet goed weten wat er in hun kind omgaat en meer dan 61% ($N=507$) van de ouders gaven aan hierdoor extreme stress te ervaren (Landlust et al., 2023).

Kinderen met PMS hebben naast de atypische prikkelverwerking en communicatieproblemen ook vaak slaapproblemen (Cácares et al., 2023). In een wereldwijde survey onder ouders van het onderzoek van Landlust et al. (2023) gaf 59% van de ouders aan dat hun kind met PMS, slaapproblemen had ($N=584$). De meeste slaapproblemen werden gezien bij stoornissen in het circadiaanse slaapritme zoals moeite met inslapen, doorslapen en hypersomnie (Bro et al., 2017; Cácares et al., 2023; Moffitt et al., 2022). Ook rapporteerden Moffitt et al. (2022) en Bro et al. (2017) dat bedplassen, nachtmerries, slaapwandelen en slaapapneu veel voorkwamen. Mogelijk heeft het *SHANK3* gen direct invloed op slaap door een verstoord effect op het circadiaanse ritme (Ingiosi et al., 2019). Ingiosi et al. (2019) vonden in hun onderzoek bij muizen waar een deel van het *SHANK3* gen mistte, dat zij moeite hadden met in slaap vallen na slaapgebrek. De genen voor het circadiaanse ritme waren minder actief bij deze muizen.

Invloed van PMS op het dagelijks leven van kinderen en ouders

Het PMS heeft invloed op het dagelijks functioneren van kinderen met dit syndroom. Suarez (2012) beschrijft dat bij kinderen met een ASS, een stoornis in de prikkelverwerking het disfunctioneren in het dagelijks leven kan verergeren en deelname aan productieve activiteiten kan belemmeren. Suarez legt uit dat kinderen met een sensorische

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

modulatiestoornis moeite hebben met de fysiologische homeostase te behouden waardoor er minder energie overblijft voor belangrijke functionele activiteiten. Doordat de prikkelverwerking bij kinderen met PMS atypisch verloopt kunnen ook zij mogelijk moeite hebben met deze fysiologische homeostase. Daarnaast hebben veel kinderen met PMS een verlaagde pijnperceptie (Phelan, 2005). Deze verlaagde pijnperceptie in combinatie met gebrekkige communicatieve vaardigheden maakt dat kinderen met PMS verscheidende wonden of bijvoorbeeld zelfs botbreuken kunnen oplopen zonder dat zij dit zelf door hebben.

De atypische prikkelverwerking in combinatie met communicatieproblemen en gedragsproblemen kunnen veel vragen van ouders oproepen in het verzorgen en opvoeden van kinderen met PMS. Dit kan ertoe leiden dat ouders opvoedstress ervaren (Droogmans et al., 2021; García-Bravo et al., 2022). Ouders ervaren veel uitdagingen in sociale relaties en familierelaties, en hebben verscheidene zorgen met betrekking tot hun kind met PMS (García-Bravo et al., 2022). Eén van de zorgen van ouders van kinderen met PMS is dat de omgeving hen en hun kind met PMS niet begrijpt (García-Bravo et al., 2022). Ouders ervaren bijvoorbeeld blikken van medelijden en ongepaste vragen van familieleden wat leidt tot een gevoel van ongemak en stress. Ook wanneer hun kind wordt uitgelachen of wordt aangestaard leidt dit tot negatieve gevoelens bij familieleden. Daarnaast kunnen de slaapproblemen van de kinderen ertoe leiden dat de opvoeders zelf vaak ook niet genoeg slaap krijgen (Bro et al., 2017). Om de ontwikkeling van kinderen met PMS te optimaliseren wat betreft prikkelverwerking, slaap, communicatie en gedrag, om daarmee de kwaliteit van leven te vergroten en ouders en andere opvoeders te ondersteunen en te ontlasten, is het van belang dat er meer kennis wordt verkregen over het syndroom en mogelijke behandelingen.

Behandeling

Een mogelijkheid voor behandeling voor kinderen met PMS zou kunnen liggen in intranasale insulinespray. Een deletie of pathogene variatie in het *SHANK3* gen geeft problemen in de signaaloverdracht en onderzoek van Bozdagi et al. (2013) liet zien dat toediening van insuline bij muizen met *SHANK3* deleties en variaties de signaaloverdracht deed veranderen. In 2016 onderzochten Zwanenburg et al. bij de poli *Uniek* (het expertisecentrum zeldzame genetische aandoeningen) van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) het effect van intranasale insulinespray op de ontwikkeling en het gedrag bij PMS in een gerandomiseerde dubbelblind placebocontroleerde setting bij 25 kinderen. Aanleiding voor dit onderzoek was het exploratieve onderzoek van Schmidt et al. (2009) waarbij intranasale insulinespray een verbetering liet zien op motorische activiteit, cognitieve functies, autonomie

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

en non-verbale communicatie bij kinderen met PMS. In het onderzoek van Zwanenburg et al. (2016a) werd de ontwikkeling gemeten door middel van de Bayley Scales of Infant and Toddler Development, derde editie (Bayley-III-NL) of de Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, derde editie (WPPSI-III-NL). Gedrag werd gemeten door middel van twee vragenlijsten afgenomen in interviewvorm. Dit waren de Vineland Screener 0-6 gericht op adaptief functioneren en de Experimentele Schaal voor de beoordeling van het Sociaal-Emotionele Ontwikkelingsniveau (ESSEON). Er werden voorzichtige positieve resultaten gezien op de ontwikkeling en het gedrag van kinderen met PMS na behandeling met intranasale insulinespray. Er werden geen significante resultaten gevonden wanneer naar het effect van insuline behandeling werd gekeken bij de gehele onderzoeksgroep. Echter werden bij kinderen ouder dan drie jaar significante resultaten gevonden op cognitie en sociale vaardigheden.

Naar aanleiding van de uitkomsten van de onderzoeken van Schmidt et al. (2009) en Zwanenburg et al. (2016a) is er binnen de PMS-poli *Uniek* van het UMCG een proefbehandeling gestart met intranasale insulinespray. In de eerste fase van deze proefbehandeling werden de Bayley-III-NL (voor cognitieve vaardigheden) en de Vineland screener (voor adaptieve vaardigheden) gebruikt als meetinstrumenten waarbij er een voormeting was en een nameting na zes maanden. Uit de analyses bleek dat er geen significant verschil werd gevonden op groepsniveau tussen de eerste en tweede meting (Boels, 2022). Op individueel niveau bleek er echter grote variatie te zijn tussen de proefpersonen. Daarnaast ontbraken er veel data bij de tweede meting waardoor er in mindere mate betrouwbare conclusies kunnen worden getrokken over het resultaat van de proefbehandeling door de zeer kleine steekproef.

Boels (2022) heeft naast de kwantitatieve analyses ook twee ouders geïnterviewd over hun ervaringen met intranasale insulinebehandeling. Een ouder van een kind met PMS beschreef dat na insuline behandeling het kind prikkels beter leek te begrijpen. Ook rapporteerde een ouder dat bepaalde gedragingen beter gingen na de insuline behandeling in combinatie met herhaling bij het oefenen. Beide ouders benoemden dat de sociale vaardigheden leken te zijn verbeterd na behandeling. Er werd verbetering gezien in het contact leggen met anderen en interesse in het spelen met de ander. Tot slot leek de behandeling ook een positief effect te hebben gehad op slaap. Bij het onderzoek van Boels was er geen controlegroep geïnccludeerd wat maakt dat het onduidelijk is in hoeverre de gevonden resultaten het effect zijn van de intranasale insulinebehandeling of dat dit passend is bij een reguliere ontwikkeling van kinderen met PMS.

Huidig onderzoek

De resultaten uit eerder onderzoek en de positieve ervaringen van ouders in de klinische praktijk geven aanleiding om het effect van intranasale insuline behandeling op de slaap, prikkelverwerking, en communicatie en gedrag nader te onderzoeken. Daarmee kan onderzocht worden of het toedienen van intranasale insulinespray mogelijk bijdraagt aan betere regulatie van sensorische prikkels. Ook zou met dit onderzoek meer zicht kunnen worden verkregen op de vraag of de behandeling specifiek slaap, communicatie en gedrag kan verbeteren zoals ouders eerder beschreven in het kwalitatieve deel van de mixed-methods studie van Boels. Dit onderzoek zal zich eerst richten op de volgende vraag om een vollediger beeld te krijgen van PMS: *Wat is het beeld van de algemene ontwikkeling bij personen met het Phelan-McDermid syndroom op het gebied van cognitieve vaardigheden en kenmerken van een autismespectrumstoornis?* Een antwoord op deze vraag geeft kennis over de ontwikkelingsmogelijkheden van kinderen met PMS. Hierbij wordt de volgende deelvraag onderzocht: *Is er een samenhang tussen de cognitieve ontwikkelingsleeftijd en kenmerken van een autismespectrumstoornis?* Daarnaast zal de volgende vraag onderzocht worden: *Kan intranasale insuline behandeling bijdragen aan de ontwikkeling van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom op het gebied van slaap, prikkelverwerking en communicatie en gedrag?* Een gunstig effect van de behandeling kan zowel bijdragen aan het optimaliseren van de ontwikkeling van kinderen met PMS waardoor deze kinderen beter kunnen deelnemen aan activiteiten als ook het ontlasten van ouders in het opvoeden en ondersteunen van het kind. Deze vraag zal worden beantwoord door middel van de volgende deelvragen:

1. In hoeverre is er een effect van intranasale insulinespray op de algehele ontwikkeling bij kinderen met PMS?
2. In hoeverre is er een effect van intranasale insuline behandeling op contact en communicatie bij kinderen met PMS?
3. In hoeverre is er een effect van intranasale insuline behandeling op de sensorische prikkelverwerking bij kinderen met PMS?
4. In hoeverre is er een effect van intranasale insuline behandeling op slaap bij kinderen met PMS?

De verwachting is dat de intranasale insuline behandeling een positief effect heeft op de algehele ontwikkeling, communicatie en gedrag, sensorische prikkelverwerking en slaap, maar dat de effecten per persoon ook sterk kunnen variëren. Daarnaast is de verwachting dat er vaker een vooruitgang wordt gezien in ontwikkeling bij kinderen die wel intranasale

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

insulinebehandeling krijgen in vergelijking met een controlegroep. Contextfactoren kunnen een alternatieve verklaring zijn voor een eventueel effect dat gemeten wordt. Uit onderzoek blijkt dat stressvolle gebeurtenissen zoals bijvoorbeeld een nieuwe klas een trigger kunnen zijn bij psychiatrische veranderingen (Kohlenberg et al., 2020). Ook kan een tijdelijke terugval in de ontwikkeling voorkomen wanneer er sprake is van ziekte of epilepsie (Reiersen et al., 2017). Verscheidene contextfactoren zullen daarom in kaart worden gebracht om rekening te houden met alternatieve verklaringen van een eventueel behandel-effect.

Methode

Onderzoeksdesign

Het onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met de UMCG-poli *Uniek* en het Autisme Team Noord-Nederland, Jonx, onderdeel van Lentis. Er is data geanalyseerd van een lopend onderzoek naar de ontwikkeling van kinderen en jongvolwassenen met het Phelan-McDermid syndroom. Bij deze onderzoeksgroep werden onderzoeksinstrumenten gebruikt die de cognitieve ontwikkeling en symptomen van een ASS in kaart brachten. Deze groep had geen insuline behandeling gekregen.

Om de onderzoeksvragen te beantwoorden over het effect van de intranasale insulinespray werd gebruikt gemaakt van een andere onderzoeksgroep en een kwantitatieve meting. Er werden verscheidene onderzoeksinstrumenten gebruikt en deze werden afgenomen op twee meetmomenten: een voormeting en drie maanden na de start van de insuline behandeling een nameting. De instrumenten werden zowel afgenomen bij ouders van kinderen die drie maanden de intranasale insuline behandeling hebben gebruikt (behandelgroep), als bij een kind dat hier niet mee was gestart (controlegroep) om het effect van intranasale insulinebehandeling te kunnen vergelijken met een reguliere ontwikkeling bij PMS. Daarnaast werd er een vragenlijst afgenomen om mogelijke contextfactoren in kaart te brengen die van invloed konden zijn op het effect van de behandeling.

Respondenten

De data die gebruikt werd om een algemeen beeld van de ontwikkeling van personen met het Phelan-McDermid syndroom te krijgen bestond uit dertien participanten. In totaal bestond de behandelgroep uit vijf kinderen en de controlegroep uit één kind.

Instrumenten

Instrumenten algemeen beeld

De instrumenten die gebruikt werden bij de al bestaande data waren de Autism Diagnostic Observation Scale, tweede editie (ADOS-2) en de Nederlandse Bayley Scales of Infant and Toddler Development, derde editie (Bayley-III-NL). Deze instrumenten werden afgenomen bij kinderen en jongvolwassenen met PMS. De Bayley-III-NL bestaat uit de volgende subschalen: cognitie, taalbegrip en taalproductie, grove en fijne motoriek, sociaal-emotioneel gedrag, en adaptief gedrag. In het huidige onderzoek werd cognitie gemeten. De Bayley-III-NL is geschikt voor kinderen met een geschatte ontwikkelingsleeftijd tot 42 maanden. Een score die op de Bayley-III-NL wordt verkregen kan omgezet worden naar een ontwikkelingsleeftijd. Bij kinderen zonder syndroom komt deze ontwikkelingsleeftijd vaak overeen met de kalenderleeftijd. De betrouwbaarheid en begripsvaliditeit is voldoende (Egberink et al., 2023a). De criteriumvaliditeit is als onvoldoende beoordeeld en de normen als goed (Egberink et al., 2023a).

De ADOS-2 is een instrument dat gebruikt wordt voor onderzoek naar communicatie, sociale interactie en (verbeeldend) spel. De ADOS-2 is opgedeeld in vijf domeinen: taal en communicatie, wederkerige sociale interactie, spel/verbeelding, stereotiepe gedragingen en beperkte interesses, en overig afwijkend gedrag (Lord et al., 2013). De ADOS-2 bestaat uit 2 domeinen, dit zijn sociaal affect en beperkte en repetitieve gedragingen (Kenniscentrum-kjp, z.d.a). De ADOS-2 kent verschillende modules en binnen een module twee verschillende indelingen. Afhankelijk van de leeftijd en taalontwikkeling van het kind wordt de juiste module en indeling gekozen met bijbehorende cut-off scores. De psychometrische gegevens van de ADOS-2 zijn nog niet beoordeeld (Kenniscentrum-kjp, z.d.a). De ADOS-2 wordt als de gouden standaard gezien voor het stellen van de diagnose een ASS (Oberman et al., 2015).

Instrumenten intranasale insulinespray behandeling

De algehele ontwikkeling werd in deze studie gemeten door middel van de Ages and Stages Questionnaire- second edition (ASQ-2) (Bricker & Squires, 1999). De ASQ-2 is een vragenlijst voor ouders om de ontwikkeling van kinderen van 4-60 maanden in kaart te brengen. De vragenlijst is opgedeeld in vijf domeinen: communicatie, grove motoriek, fijne motoriek, problemen oplossen en een persoonlijk-sociaal domein (Vanvuchelen et al., 2017). Ouders konden op een driepuntschaal aangeven in welke mate het gedrag voorkwam. De antwoordmogelijkheden waren *ja* (het kind laat het gedrag geregeld zien of kan dit), *soms* (het kind laat het gedrag soms wel maar soms niet zien) en *nog niet* (het kind laat het gedrag niet zien of kan dit niet). De originele ASQ bleek betrouwbaar te zijn (Vanvuchelen et al., 2017).

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

De psychometrische gegevens van de ASQ-2 zijn tot dusver nog niet onderzocht. Het voordeel van de ASQ-2 is dat het gedrag van het kind bij ouders kan worden uitgevraagd, in tegenstelling tot bijvoorbeeld de Bayley-III-NL waarbij de test bij kinderen zelf moet worden afgenomen. Dit maakt dat het onderzoek minder vergt van participanten. Daarnaast is het bij de Bayley-III-NL niet gebruikelijk dat de test binnen drie maanden opnieuw wordt afgenomen vanwege eventuele leereffecten die de resultaten kunnen beïnvloeden. De ASQ-2 werd bij ouders afgenomen, waardoor er geen sprake was van een eventueel leereffect bij de kinderen. Een ander voordeel van de ASQ-2 is dat ouders konden aangeven wat de geschatte ontwikkelingsleeftijd was van hun kind. Bij de ASQ-2 zijn vragen gerelateerd aan het geschatte ontwikkelingsniveau. Daarmee sloten de vragen aan bij het gedrag dat het kind laat zien.

Communicatie en gedrag werden gemeten door middel van de Early Signs Autism Traits (ESAT) (Buitelaar et al., 2009). Deze vragenlijst, ingevuld door ouders, bestaat uit 14 vragen gericht op drie domeinen: sociale interactie, beperkingen op het gebied van communicatie en stereotiepe gedragspatronen. De vragen konden worden beantwoord met *ja* of *nee*. De betrouwbaarheid, begripsvaliditeit en criteriumvaliditeit van deze vragenlijst is onvoldoende (Egberink et al., 2023b; Kenniscentrum-kjp, z.d.b). Een retrospectief onderzoek van Swinkels et al. (2006) liet zien dat de ESAT een sensitiviteit had van meer dan 90%. Het voordeel van deze screeningslijst is dat de items passen bij een ontwikkelingsleeftijd tot 36 maanden en daarmee aansloten bij de onderzoeksgroep waar de geschatte ontwikkelingsleeftijd veelal onder de 36 maanden zit (Buitelaar et al., 2009).

Sensorische prikkelverwerking werd gemeten door middel van de Short Sensory Profile (SSP-NL) vragenlijst (Dunn, 1999). De SSP-NL is een verkorte versie van de Sensory Profile (SP-NL). De SSP-NL vragenlijst bestaat uit 38 vragen en is opgedeeld in zeven domeinen. Deze domeinen zijn: tactiele gevoeligheid, smaak-/reukgevoeligheid, bewegingsgevoeligheid, onderreactief/zoekt prikkels, auditieve filtering, lage energie/zwak, en visuele/auditieve gevoeligheid. Ouders konden op een vijfpuntschaal aangeven in welke mate het gedrag voorkwam bij hun kind. Hierbij waren de antwoordmogelijkheden *altijd*, *vaak*, *af en toe*, *zelden* en *nooit*. De betrouwbaarheid, begripsvaliditeit en criteriumvaliditeit zijn onvoldoende (Egberink et al., 2023d). De SSP-NL is een vragenlijst die gebruikt wordt om sensorische prikkelverwerking te meten bij kinderen met of zonder een ASS in tegenstelling tot bijvoorbeeld de Sensory Profile Checklist (SPRC) die alleen gebruikt wordt bij kinderen met een ASS. Daarnaast is het voordeel van de SSP-NL dat het minder tijd vraagt van ouders, en daarmee minder belastend is, om de sensorische prikkelverwerking in kaart te brengen.

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Tot slot werd slaap gemeten met de Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-NL) (Waumans et al., 2010). De vragenlijst bestaat uit 35 items waarbij ouders konden aangeven of het slaapgedrag *meestal* (5 keer of meer per week), *soms* (2-3 keer per week), of *zelden* (nooit of 1 keer per week) voorkwam. De CSHQ bleek een sensitiviteit te hebben van 0.80 en de specificiteit bleek 0.72 (Owens et al., 2000). Bij de Nederlands vertaalde versie (CSHQ-NL) bleek de test-hertest betrouwbaarheid voldoende variërend van 0.47-0.93 (Waumans et al., 2010). De CSHQ-NL wordt in verschillende richtlijnen, waaronder de richtlijn voor slaap bij personen met een verstandelijke beperking, geadviseerd om te gebruiken om slaapproblemen in kaart te brengen (Vlasbom et al., 2016; Buckley et al., 2020; V&VN, 2021).

Contextfactoren werden in kaart gebracht door middel van een zelfontwikkelde screeningsvragenlijst. De screeningvragen hadden betrekking op veranderingen in de omgeving, medicatie, ziekte en lichamelijke problemen, en behandeling op het gebied van contact, communicatie of de algehele ontwikkeling (Bijlage A).

Procedure:

De medische ethische toetsingscommissie (METC) van het UMCG heeft een WMO-ontheffing gegeven voor beide onderzoeken. De data van dit onderzoek werden volgens de veiligheidsprocedures van het UMCG bewaard op een groepsschijf van de poli *Uniek* waar alleen de onderzoekers toegang tot hadden.

Voor het verkrijgen van de data van een algemeen beeld van de ontwikkeling van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom zijn ouders die bekend waren bij het UMCG en ouders die eerder hebben meegedaan aan onderzoek benaderd om mee te doen met het onderzoek. Ouders gaven toestemming voor het onderzoek via een informed consent. De onderzoekers, opgeleide psychologen, kwamen bij de kinderen en volwassenen thuis of op de instelling om in een bekende ruimte de ADOS-2 en de Bayley-III af te nemen. Een onbekende ruimte waar kinderen getest worden kan voor stress of angst zorgen waardoor kinderen minder goed kunnen presteren (Pellegrini et al., 2004). Door gedrag te observeren in een bekende ruimte werd de validiteit van de meting vergroot doordat de kans groter is dat natuurlijk gedrag werd laten zien. De onderzoekers waren getraind om gedrag passend bij symptomen van een ASS goed te kunnen beoordelen.

Ouders van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom die bekend waren bij het UMCG werden op de poli expertisecentrum *Uniek* door de kinderartsen en artsen benaderd om mee te doen met het onderzoek. Er werd aan deze kinderen de intranasale insuline

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

proefbehandeling aangeboden. Ouders gaven toestemming om hun kind mee te laten doen met het hele onderzoek via een informed consent, dat wil zeggen dat er verschillende meetmomenten plaatsvonden waarbij data werd verzameld en dat deze data bewaard en gebruikt mocht worden voor onderzoek. Bij het verzamelen van de data waren de ouders informant over de ontwikkeling van hun kind met PMS. Aangezien de ouders door het hele land verspreid woonden zijn alle onderzoeksinstrumenten door middel van beeldbellen bij ouders afgenomen zodat ouders niet (ver) hoefden te reizen en daarmee het onderzoek minder belastend werd.

Analyse:

De analyses zijn uitgevoerd door middel van SPSS. Per domein op de genoemde instrumenten is een score berekend. Om de eerste onderzoeksvraag '*Wat is het beeld van de algemene ontwikkeling bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom op het gebied van de cognitieve vaardigheden en kenmerken van autismespectrumstoornis?*' te beantwoorden zijn de scores op de schaal cognitie van de Bayley-III-NL en de scores van de ADOS-2 gebruikt. Hierbij is een beschrijvende analyse uitgevoerd waarbij er op groepsniveau en individueel niveau door middel van verscheidene grafieken werd gekeken naar het verloop van cognitie en ASS kenmerken en mogelijke overlap hiertussen. Om de samenhang tussen ASS kenmerken en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd te onderzoeken is een enkelvoudige regressieanalyse uitgevoerd. Voor het uitvoeren van de regressieanalyse werd getest op de assumpties.

Om de vraag '*Kan intranasale insuline behandeling bijdragen aan de ontwikkeling van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom op het gebied van slaap, prikkelverwerking en communicatie en gedrag?*' te beantwoorden, is op de vier deelvragen op groepsniveau de Wilcoxon signed rank toets gebruikt met een significantielevel van 0.05 bij participanten die intranasale insulinespray behandeling kregen. Naast een analyse op groepsniveau is er een Reliable Change Index (RCI) berekend op individueel niveau gezien de kleine onderzoeksgroep (Jacobson & Truax, 1991). De RCI is een analysemethode die gebruikt kan worden om bij individuen te meten of een verschil over de tijd heen te wijten valt aan toeval of niet. Een RCI van <-1.65 of >1.65 geeft weer dat er sprake is van enige negatieve of positieve verandering. Een RCI van <-1.96 of >1.96 geeft weer dat er sprake is van een sterke negatieve of positieve verandering. Wanneer de RCI tussen -1.65 en 1.65 zit is er geen sprake van verandering.

Voor de eerste deelvraag '*Wat is het effect van intranasale insulinespray op de algehele ontwikkeling bij kinderen met PMS*' zijn de metingen op de ASQ met elkaar vergeleken. Voor

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

de tweede deelvraag *'In hoeverre is er een effect van intranasale insuline behandeling op contact en communicatie bij kinderen met PMS'* zijn de gemeten scores gebruikt van de ESAT. De derde deelvraag *'In hoeverre is er een effect van intranasale insuline behandeling op de sensorische prikkelverwerking bij kinderen met PMS'* werd beantwoord door middel van de scores op de SSP-NL. De CSHQ-NL werd gebruikt om de vierde deelvraag *'In hoeverre is er een effect van intranasale insuline behandeling op slaap bij kinderen met PMS'* te beantwoorden. De controlegroep was de persoon die geen gebruik heeft gemaakt van intranasale insulinespray. Er zal gekeken worden bij hoeveel participanten er enig of een sterk positief en negatief verschil werd gevonden en hoe vaak er geen verschil werd gevonden. Geen achteruitgang is bij deze doelgroep al van waarde gezien het feit dat bij kinderen ouder dan drie jaar achteruitgang in de ontwikkeling wordt gezien (Zwanenburg et al., 2016b). In een beschrijvende analyse werden raakvlakken met betrekking tot de contextfactoren bekeken bij participanten waar een sterke positieve of negatieve verandering en een enkele positieve of negatieve verandering werd geconstateerd. (NJI, 2016).

Resultaten

De resultaten worden opgedeeld en weergegeven aan de hand van de twee onderzoeksvragen. De resultaten van de eerste onderzoeksvraag over het verloop van de cognitieve ontwikkeling, kenmerken van een ASS en mogelijke overlap hiertussen zullen eerst worden besproken.

Beschrijvende statistiek voor de cognitieve ontwikkeling en kenmerken van autismspectrumstoornis

De gemiddelde leeftijd aan de start van dit deel van het onderzoek voor de ADOS-2 en Bayley-III was 16;0 jaar ($Sd=4;9$) met een spreiding van 10;2 tot 25;4 jaar. Er deden acht vrouwen mee met dit onderzoek en vijf mannen ($N=13$).

Beschrijvende analyse cognitieve ontwikkelingsleeftijd en kenmerken van autismspectrumstoornis

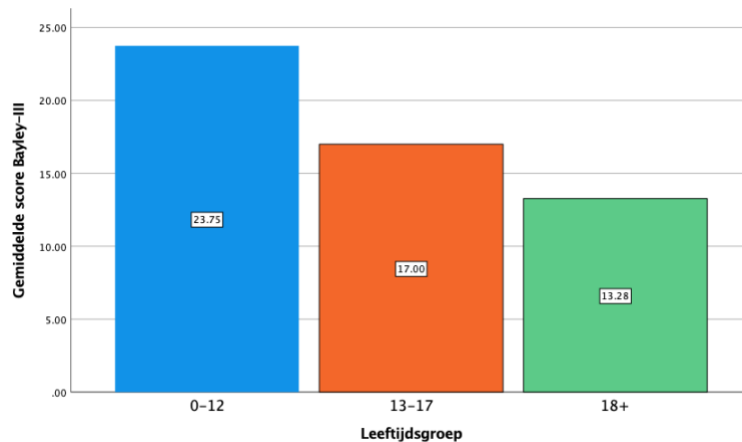
De gemiddelde cognitieve ontwikkelingsleeftijd op de Bayley-III was 17;9 maanden ($Sd= 9;3$) met een spreiding van 4;1 maanden tot 36 maanden. De gemiddelde totaalscore op de ADOS-2 was 14.85 ($Sd= 6.31$) met een spreiding van 3 tot 25 punten. De participanten zijn in drie groepen verdeeld aan de hand van de kalenderleeftijd gebaseerd op de verschillende

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

leeftijdsgroepen van het model van Erikson (1956). Deze leeftijdsgroepen zijn kinderen (0-12 jaar), adolescenten (13-17 jaar) en jongvolwassenen (18+). In het huidige onderzoek hadden participanten in de groep kinderen een leeftijd van 10;2-12;70 jaar ($N=4$). In de groep adolescenten hadden participanten een leeftijd van 13;5-16;0 jaar ($N=5$). In de groep jongvolwassenen hadden participanten een leeftijd van 20;5-25;4 jaar ($N=4$). Figuur 1 laat de gemiddelde cognitieve ontwikkelingsleeftijd, uitgedrukt in maanden, zien voor de verschillende kalenderleeftijden. De gemiddelde cognitieve ontwikkelingsleeftijd was het hoogst voor kinderen en het laagst voor jongvolwassenen.

Figuur 1

Gemiddelde cognitieve ontwikkelingsleeftijd in maanden



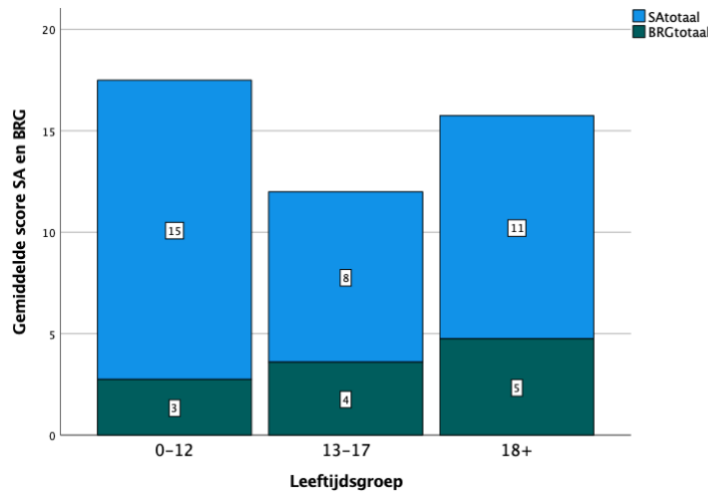
Noot: totaal $N=13$

Figuur 2 geeft de gemiddelde scores op de subschalen van de ADOS-2 weer. De minste kenmerken op het domein sociaal affect (SA) worden gezien bij kinderen. Dat betekent dat zij de minste wederkerige sociale interactie laten zien en minder gebruik maakten van (non-verbale) communicatie. De meeste kenmerken op SA worden gezien bij adolescenten. De subschaal beperkt en repetitief gedrag (BRG) is het hoogst bij jongvolwassenen en het laagst bij kinderen. Dat betekent dat kinderen het minst vaak stereotiepe interesses of gedragingen laten zien. Kijkend naar het hele geheel (SA + BRG) laten kinderen de meeste kenmerken van een ASS zien gevolgd door jongvolwassenen.

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Figuur 2

Staafdiagram van ASS kenmerken bij de leeftijdsgroepen



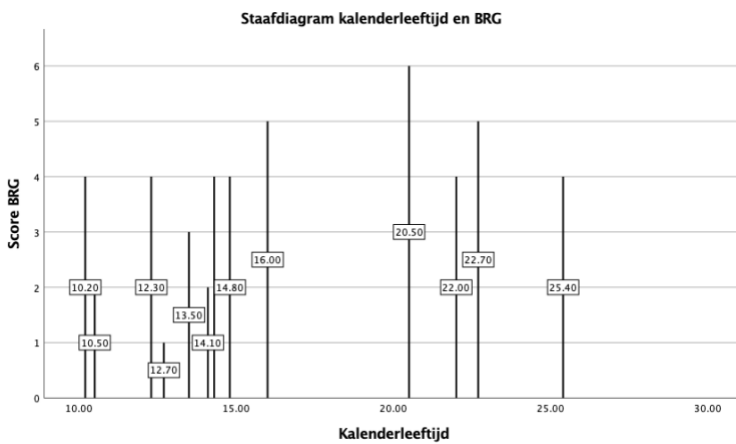
Noot: N=13

Figuren 3 en 4 geven de scores op BRG en SA weer voor elke participant. Figuur 5 geeft de individuele cognitieve ontwikkelingsleeftijden weer. De score op BRG lijkt te stabiliseren bij een hogere kalenderleeftijd (jongvolwassenen). De scores op SA en de cognitieve ontwikkelingsleeftijden verschillen sterk per participant. Er is geen duidelijk verloop te zien van SA en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd. Dat wil zeggen dat bij participanten met een hogere kalenderleeftijd er geen duidelijke verschillen lijken te zijn in vergelijking met participanten met een lagere kalenderleeftijd.

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

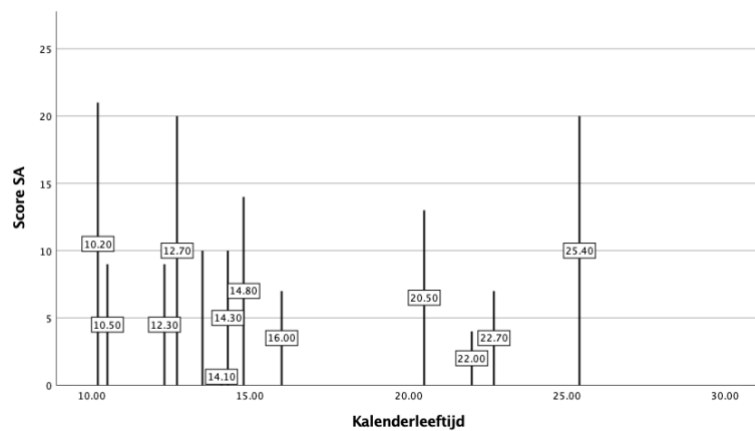
Figuur 3

Staafdiagram leeftijd en BRG (N=13)



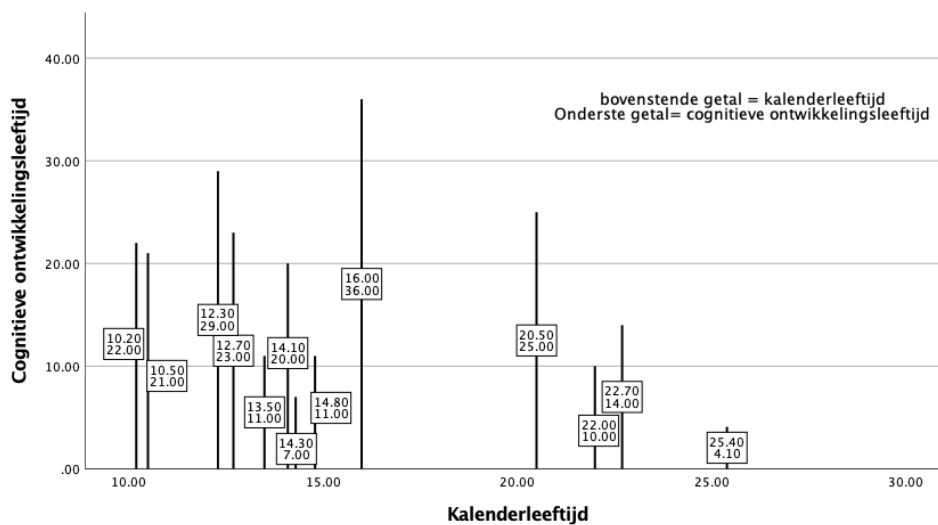
Figuur 4

Staafdiagram leeftijd en SA (N=13)



Figuur 5

Staafdiagram kalenderleeftijd en cognitieve ontwikkelingsleeftijd (N=13)



Tabel 1 geeft weer hoe vaak een bepaalde module van de ADOS-2 is gebruikt. Bij de meeste participanten zijn module 1 afgenomen waarvan vijf participanten weinig tot geen woorden spraken en zeven personen enkele woorden spraken. Tabel 2 geeft weer hoeveel participanten boven de cut-off scores van een ASS en autisme. Elf van de dertien participanten scoorden boven de cut-off score voor de classificatie een ASS waarvan acht participanten ook boven de cut-off score van autisme scoorden. De cognitieve ontwikkelingsleeftijd bij deze acht participanten varieerde sterk en lag tussen de 4 maanden en 10 dagen, en 36 maanden in.

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN
INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Tabel 1

Afname aantal ADOS-2 module

Module	Indeling	Aantal
1	Geen woorden	5
1	Enkele woorden	7
2	Ouder dan vijf jaar	1

Tabel 2

Aantal participanten boven cut-off scores

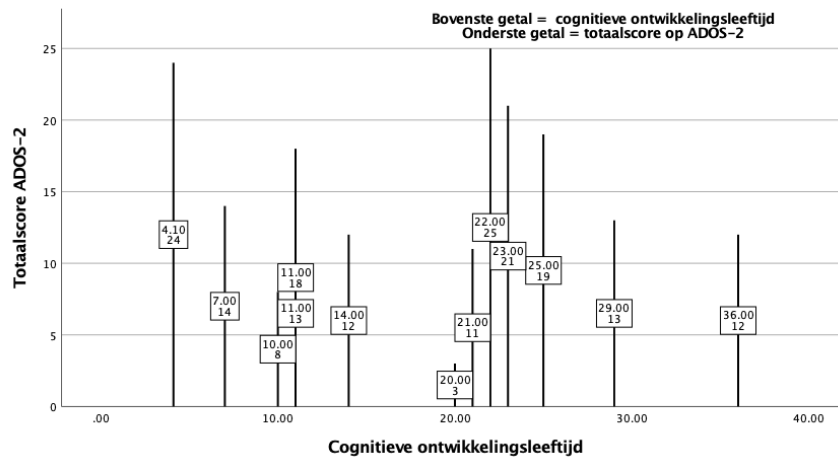
ADOS-2 Module	Aantal	Aantal boven cut- off score ASS	Percentage	Aantal boven cut-off score autisme	Percentage
1	12	10	83%	7	58%
2	1	1	100%	1	100%
Totaal	13	11	85%	8	62%

Noot: N=13

Figuur 6 geeft voor elke participant de ASS kenmerken en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd weer. Wat opvalt is dat de scores tussen de dertien participanten sterk variëren. Bij een lagere of hogere cognitieve ontwikkelingsleeftijd zijn zowel veel als weinig kenmerken van een ASS te zien. Opvallend is dat de participant met de laagste cognitieve ontwikkelingsleeftijd (4 maanden en 10 dagen) de één na hoogste score heeft op kenmerken van een ASS, namelijk 24. De minste kenmerken van een ASS werden gezien bij de participant met de cognitieve ontwikkelingsleeftijd van 20 maanden. Tot slot valt de participant met de ontwikkelingsleeftijd van 7 maanden op. In figuur 6 is te zien dat deze participant ondanks een lage cognitieve ontwikkelingsleeftijd in vergelijking met de andere participanten een gemiddelde score op kenmerken van een ASS laat zien.

Figuur 6

Stafdiagram van de cognitieve ontwikkelingsleeftijd en autismespectrumstoornis kenmerken



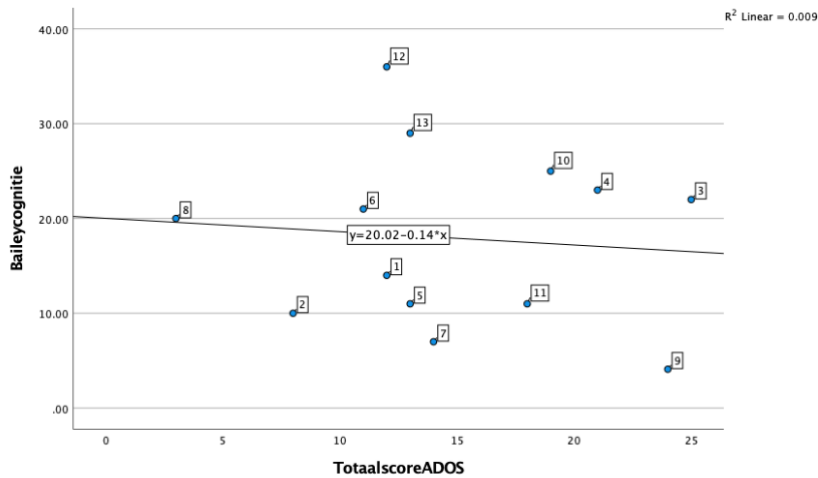
Noot: N=13

Regressieanalyse cognitieve ontwikkelingsleeftijd en kenmerken van autismespectrumstoornis

De assumptie van lineariteit tussen de onafhankelijke variabele totaalscore op de ADOS-2 en afhankelijke variabele cognitieve ontwikkelingsleeftijd voor het uitvoeren van een enkelvoudige regressieanalyse was geschonden. Een transformatie van de data leidde niet tot een verbetering, er is daarom gekozen om de analyse uit te voeren met de oorspronkelijke data. De assumpties van normaliteit, homoscedasticiteit en multicollineariteit waren niet geschonden. Figuur 7 geeft weer dat er geen verband is tussen de totaalscore op de ADOS-2 en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd. Een enkelvoudige regressieanalyse met de totaalscore op de ADOS-2 als onafhankelijke variabele en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd als afhankelijke variabele liet zien dat de samenhang niet significant was, $F(1.11)= 0.10$, $p=0.76$.

Figuur 7

Scatterplot van autismespectrumstoornis kenmerken en cognitieve ontwikkelingsleeftijd



Noot: $N=13$

De volgende resultaten beschrijven de tweede onderzoeksvraag naar het effect van intranasale insulinespray.

Beschrijvende statistiek intranasale insulinespray

De gemiddelde leeftijd van de kinderen aan de start van het onderzoek naar intranasale insulinespray was 7;7 jaar ($Sd = 2;8$) met een spreiding van 4;1 tot 11;11 jaar. Vijf kinderen gebruikten intranasale insulinespray, één kind gebruikte dit niet. Er deden vijf jongens mee met het onderzoek en één meisje. De geschatte ontwikkelingsleeftijd aangegeven door ouders was bij drie kinderen twaalf maanden, bij één kind achttien maanden, bij één kind zesendertig maanden en bij één kind acht jaar. Op laatstgenoemde participant na konden vragenlijsten worden afgenomen passende bij de geschatte ontwikkelingsleeftijd. Bij de participant met een geschatte ontwikkelingsleeftijd van acht jaar zijn bij de tweede meting niet de ASQ-2, ESAT en de CSHQ-NL afgenomen omdat deze participant bij de eerste meting (bijna) maximale scores behaalde en het onwaarschijnlijk is dat deze participant binnen drie maanden een terugval in de ontwikkeling van een paar jaar laat zien.

Analyse op groepsniveau

Tabel 3 geeft de uitkomsten van de Wilcoxon signed rank toets weer voor de totaalscore van elk onderzoeksinstrument. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de scores van de eerste en de tweede meting op groepsniveau. Voor de ASQ-2, de ESAT en de CSHQ-NL

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN
INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

lag de gemiddelde score bij de tweede meting iets lager dan bij de eerste meting. Het grootste verschil werd gevonden bij de SSP-NL. De gemiddelde verschillscore van de SSP-NL werd omhooggetrokken door uitbijter, dit was de participant met een ontwikkelingsleeftijd van acht jaar. Wanneer deze participant niet werd meegenomen in de Wilcoxon signed rank toets analyse werd er een minder groot verschil gezien op de SSP-NL ($p=0.14$) (tabel 4).

Tabel 3

Wilcoxon signed rank toets voor de totaalscore van elk onderzoeksinstrument

	<i>N</i>	Nulmeting <i>M (SD)</i>	Meting na drie maanden <i>M (SD)</i>	<i>Z</i>	Sig. (2-tailed)
ASQ-2	4	66.80 (15.01)	62.25 (12.58)	-0.38	0.71
SSP-NL	5	142.80 (10.85)	150.60 (16.01)	1.75	0.08
ESAT	4	24.00 (2.35)	23.50 (1.29)	-0.58	0.56
CSHQ-NL	4	83.40 (4.04)	81.25 (3.40)	-1.29	0.20

Tabel 4

Wilcoxon signed rank toet voor de totaalscore van elk onderzoeksinstrument zonder uitbijter

	<i>N</i>	Nulmeting <i>M (SD)</i>	Meting na drie maanden <i>M (SD)</i>	<i>Z</i>	Sig. (2-tailed)
ASQ-2	4	61.25 (9.74)	62.25 (12.58)	0.38	0.71
SSP-NL	4	141.00 (11.63)	145.25 (12.28)	1.46	0.14
ESAT	4	23.25 (1.89)	23.50 (1.29)	0.58	0.56
CSHQ-NL	4	82.75 (4.35)	81.25 (3.40)	-1.29	0.20

Analyses op individueel niveau

Tabellen 5, 6, 7 en 8 geven de Reliable Change Index (RCI) per participant weer voor alle onderzoeksinstrumenten en domeinen. Hierbij is te zien dat er veel variatie zit tussen de participanten. Participanten A, B, C, E en F laten op één of meerdere domeinen enige ($RCI > 1.65$) of een sterke ($RCI > 1.96$) vooruitgang zien. Participanten B, C en E laten echter ook op één of meerdere domeinen enige ($RCI < 1.65$) of een sterke achteruitgang zien ($RCI < 1.96$). Alle participanten laten op meerdere domeinen geen enkele verandering zien, de

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

RCI zit tussen -1.65 en 1.65 in. Wat opvalt is dat participant E (zonder gebruik van intranasale insulinespray) het vaakst van alle kinderen een achteruitgang laat zien.

ASQ-2

Tabel 5 geeft de RCI-scores weer voor algehele ontwikkeling gemeten met de ASQ-2. Participanten A, D en E (participant zonder gebruik van insulinespray) vallen op, zij laten op geen enkel domein een achteruitgang zien, de RCI is nergens <-1.65. Tevens laat participant A een sterke vooruitgang zien op het domein communicatie (RCI>1.96) en enige vooruitgang op de totaalscore van de ASQ-2 (RCI>1.65). Dat betekent dat de algehele ontwikkeling van deze participant is verbeterd.

Tabel 5

Verschilscores en RCI ASQ-2 (N=5)

Participant	Communicatie		Grove motoriek		Fijne motoriek	
	Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI
A	3	2.23	0	0	0	0
B	-1	-0.74	-1	-3.49	0	0
C	2	1.49	0	0	-3	-1.81
D	0	0.0	0	0	2	1.21
E*	1	0.74	0	0	-1	-0.60

Probleem oplossen		Persoonlijk-sociaal		Totaal ASQ	
Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI
2	1.02	1	1.47	6	1.68
0	0	0	0	-2	-0.56
-3	-1.53	2	2.93	-2	-0.56
0	0	0	0	2	0.56
-2	-1.02	0	0	-2	-0.56

Noot: * zonder intranasale insulinespray behandeling, dikgedrukt= sterke verandering, schuin- en dikgedrukt=enige verandering

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

ESAT

Tabel 6 geeft de RCI-scores weer voor communicatie en gedrag gemeten met de ESAT. Participant E (zonder gebruik van insuline neusspray) laat een matige achteruitgang zien op de ESAT (RCI<1.65). Dat betekent dat deze participant na drie maanden minder sociale vaardigheden laat zien. Bij de andere participanten werd er geen verschil gevonden.

Tabel 6

Verschilscores en RCI ESAT (N=5)

Participant	Totaalscore ESAT	
	Verschil	RCI
A	0	0.0
B	1	0.83
C	1	0.83
D	-1	-0.83
E*	-2	-1.65

Noot: * zonder intranasale insulinespray behandeling, schuin- en dikgedrukt=enige verandering

CSHQ-NL

Tabel 7 de RCI-scores weer voor slaap gemeten met de CSHQ-NL. Geen enkele participant laat een RCI hoger of lager dan 1.65 zien. Dat betekent dat er bij alle kinderen geen enkel verschil werd gevonden na drie maanden. De slaapkwaliteit verslechterde of verbeterde niet.

Tabel 7

Verschilscores en RCI CSHQ-NL (N=5)

Participant	Totaalscore CSHQ-NL	
	Verschil	RCI
A	1	0.32
B	-2	-0.64
C	-1	-0.32
D	-4	-1.28
E*	5	1.60

Noot: * zonder intranasale insulinespray behandeling

SSP-NL

Tabel 8 geeft de RCI-scores weer voor de sensorische prikkelverwerking gemeten met de SSP-NL. Op de totaalscore van de SSP-NL werd bij één kind een sterke vooruitgang gezien en bij één kind (participant zonder gebruik van insuline) enige achteruitgang. Bij participanten A, B, E en F werd op één of meerdere domeinen een sterke vooruitgang gezien. Dat betekent dat deze participanten op specifieke gebieden een verbeterde prikkelverwerking lieten zien na drie maanden. Hierbij valt participant F op die het vaakst een sterke vooruitgang laat zien waarbij de RCI erg hoog is ($RCI > 1.96$). Dit was de participant met een geschatte ontwikkelingsleeftijd van acht jaar. Ook participant E (participant zonder gebruik van intranasale insulinespray) valt op, deze participant laat op twee domeinen een sterke achteruitgang zien ($RCI < 1.96$). Wegens de opvallend hoge verschilscore van participant F zijn de RCI-scores voor sensorische prikkelverwerking opnieuw berekend zonder deze participant (tabel 9). Dit geeft op enkele domeinen verschillende resultaten, met name op de subschaal visuele/auditieve gevoeligheid, participanten C en E (participant zonder gebruik van insuline) laten daar een sterke achteruitgang zien. Op de totaalscore van de SSP-NL laat participant A enige vooruitgang zien en participant (zonder gebruik van insuline) een sterke achteruitgang (tabel 9).

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN
INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Tabel 8

Verschilscores en RCI SSP-NL (N=6)

Participant	Tactiele gevoeligheid		Smaak-/ reukgevoeligheid		Bewegingsgevoeligheid		Onderreactief/zoekt prikkel	
	Vershil	RCI	Vershil	RCI	Vershil	RCI	Vershil	RCI
A	2	2.47	0	0.0	2	1.96	-3	-1.15
B	1	1.23	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C	0	0.0	0	0.0	-2	-1.96	2	0.76
D	1	1.23	0	0.0	0	0.0	4	1.53
E*	3	3.70	-1	-3.49	-1	-0.98	-7	-2.67
F	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	3.44

Participant	Lage energie/zwak		Auditieve filtering		Visuele/auditieve gevoeligheid		Totaalscore SSP-NL	
	Vershil	RCI	Vershil	RCI	Vershil	RCI	Vershil	RCI
A	3	1.33	3	1.46	1	0.43	8	1.40
B	6	2.65	-3	-1.46	0	0	4	0.70
C	0	0.0	2	0.98	-3	-1.3	-1	-0.18
D	0	0.0	0	0.0	1	0.43	6	1.05
E*	-3	-1.33	2	0.98	-3	-1.3	-10	-1.75
F	1	0.44	4	1.95	8	3.46	22	3.85

Noot: * zonder intranasale insulinespray behandeling, dikgedrukt= sterke verandering, schuin-
en dikgedrukt=enige verandering

Tabel 9

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN
INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Verschilcores en RCI SSP-NL, zonder uitbijter (N=5)

Participant	Tactiele gevoeligheid		Smaak-/ reukgevoeligheid		Bewegingsgevoeligheid		Onderreactief/zoekt prikkel	
	Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI
A	2	2.72	0	0.0	2	1.73	-3	-1.35
B	1	1.36	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C	0	0.0	0	0.0	-2	-1.73	2	0.90
D	1	1.36	0	0.0	0	0.0	4	1.80
E*	3	4.08	-1	-3.23	-1	-0.87	-7	-3.15

Participant	Lage energie/zwak		Auditieve filtering		Visuele/auditieve gevoeligheid		Totaalscore SSP-NL	
	Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI	Verschil	RCI
A	3	1.16	3	1.59	1	0.78	8	1.85
B	6	2.33	-3	-1.59	0	0	4	0.93
C	0	0.0	2	1.06	-3	-2.34	-1	-0.23
D	0	0.0	0	0.0	1	0.78	6	1.39
E*	-3	-1.16	2	1.06	-3	-2.34	-10	-2.32

Noot: * zonder intranasale insulinespray behandeling, dikgedrukt= sterke verandering, schuin- en dikgedrukt=enige verandering

Contextfactoren

Van de participanten waarbij enige of sterke vooruitgang wordt gezien bij sommige domeinen (RCI>1.65) gaan twee mensen één of twee keer in de week naar logopedie en fysiotherapie. De twee kinderen die de meeste vooruitgang lieten zien op slaap, waaronder de participant zonder gebruik van intranasale insulinespray, gebruikten beiden slaapmedicatie. Echter werd deze medicatie ook al gebruikt voor de start van het onderzoek. Een verschil in

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

voortgang lijkt daarom niet verklaard te kunnen worden door het gebruik van deze slaapmedicatie. Twee van de drie kinderen die op sommige domeinen enige of een sterke achteruitgang laten zien ($RCI < 1.65$) waren een dag tot enkele dagen ziek geweest tijdens het gebruik van de intranasale insulinespray. Opvallend is dat twee andere kinderen die tot enkele weken ziek waren op sommige domeinen juist een sterke voortgang laten zien.

Discussie

Dit onderzoek richtte zich op de volgende vragen: *Wat is het beeld van de algemene ontwikkeling bij personen met het Phelan-McDermid syndroom op het gebied van de cognitieve vaardigheden en kenmerken van autismespectrumstoornis?* en *'kan intranasale insuline behandeling bijdragen aan de ontwikkeling van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom op het gebied van slaap, prikkelverwerking en communicatie en gedrag?'*. Deze vragen zijn onderzocht door middel van een kwantitatief onderzoek waarbij verscheidene meetinstrumenten werden gebruikt.

Conclusie algemeen beeld van de ontwikkeling en terugkoppeling theorie

Kenmerken van een autismespectrumstoornis (ASS) en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd zijn zowel onderzocht op groepsniveau als op individueel niveau. Op groepsniveau bleek dat de gemiddelde cognitieve ontwikkeling het hoogst was bij lagere kalenderleeftijden en het laagst was bij kalenderleeftijden tussen 20;5 en 25;4 jaar. Kinderen lieten de meeste kenmerken van een ASS zien op zowel sociaal affect als beperkt en repetitief gedrag gevolgd door jongvolwassenen. Op individueel niveau leek beperkt en repetitief gedrag te stabiliseren bij jongvolwassenen. Er bleek geen verband te zijn tussen kenmerken van een ASS en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd. Bij een hogere cognitieve ontwikkelingsleeftijd werden niet minder kenmerken van een ASS gezien in vergelijking met participanten met een lagere cognitieve ontwikkelingsleeftijd.

De resultaten van de algemene ontwikkeling bij PMS komen voor een deel overeen met de literatuur. De maximale cognitieve ontwikkelingsleeftijd van de participanten in deze onderzoeksgroep was 36 maanden wat overeenkomt met het onderzoek van Zwanenburg et al. (2016b). Bij de participanten waarbij de ADOS-2 is afgenomen voldeed 85% aan de criteria van een ASS en 62% aan de criteria van autisme. Het percentage van een ASS komt overeen met De Rubeis et al. (2018) en Soorya et al. (2013) die bij de ADOS-2 een percentage van 82%-84% vonden. Het percentage in het huidige onderzoek voor de classificatie autisme is iets lager dan wat Soorya et al. vonden, zij vonden een percentage van 75%. Het verschil in dit percentage

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

kan mogelijk voor een deel verklaard worden door de kleinere onderzoeksgroep van het huidige onderzoek waarbij het onderzoek van Soorya was uitgevoerd bij 32 participanten. Daarnaast zou het verschil mogelijk ook verklaard kunnen worden door verschillen in ADOS uitgave en de afnemer. Soorya et al. gebruikten een oudere uitgave, de ADOS-G met cut-off scores van 7 voor een ASS en 12 voor autisme. De ADOS-G is bij het onderzoek van Soorya et al. afgenomen door een getrainde arts. In het huidige onderzoek is de ADOS-2 afgenomen door opgeleide psychologen met ervaring in het afnemen van dit instrument. Dit kan voor een verschil in interpretatie hebben gezorgd in de beoordeling van aan- of afwezigheid van bepaald gedrag. De psychologen in het huidige onderzoek werken in de praktijk dagelijks met mensen met een ASS en zijn opgeleid in diagnostiek bij vermoedens van een ASS in tegenstelling tot de artsen.

Overeenkomstig met het onderzoek van De Rubeis et al. (2018) waren er in deze onderzoeksgroep enkele participant die in vergelijking met de andere participanten van deze onderzoeksgroep, een hogere cognitieve ontwikkelingsleeftijd lieten zien en minder kenmerken van een ASS. Echter waren er ook participanten die in vergelijking met het gemiddelde cognitieve ontwikkelingsniveau een hogere cognitieve ontwikkelingsleeftijd hadden, maar relatief veel kenmerken van een ASS lieten zien. De uitkomsten van de regressieanalyse dat aantoonde dat er geen verband lijkt te zijn tussen ASS kenmerken en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd bevestigd de bestaande kennis over de interindividuele variatie bij personen met PMS. Dit betekent dat per persoon zorgvuldige diagnostiek moet worden gedaan naar zowel het cognitieve ontwikkelingsniveau als een ASS. Gedrag moet daarnaast beoordeeld worden in de context van een ernstige verstandelijke beperking. In de praktijk betekenen deze uitkomsten dat de ontwikkelingsmogelijkheden van personen met PMS van tevoren niet voorspelbaar zijn. Het is daarom belangrijk om de ontwikkeling te blijven stimuleren door de begeleiding en behandeling aan te laten sluiten bij de behoeften van de persoon.

Conclusie effect van intranasale insulinespray behandeling en terugkoppeling theorie

Uit de analyses voor de tweede onderzoeksvraag bleek dat op groepsniveau geen verschil werd gevonden tussen de eerste en de twee meting. De gemiddelde totaalscores op alle onderzoeksinstrumenten verschilden niet significant na drie maanden gebruik van insulinebehandeling. De grootste verandering werd gezien op sensorische prikkelverwerking gemeten met de SSP-NL. Op individueel niveau werd er veel variatie gezien. Er werd een duidelijk verschil gezien in de mate waarin achteruitgang voorkwam op contact en communicatie en sensorische prikkelverwerking bij de participant die geen intranasale

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

insulinespray gebruikte in vergelijking met participanten die wel intranasale insulinespray gebruikten. Dit verschil werd zowel in de analyses met en zonder de uitbijter gezien. Dit betekent dat intranasale insulinebehandeling mogelijk een terugval in de ontwikkeling kan verminderen. Gezien een terugval in de ontwikkeling vaak wordt gezien is een consistente ontwikkeling al van waarde. Kijkend naar het geheel laten kinderen met gebruik van intranasale insulinebehandeling op communicatie en gedrag en slaap geen verschil zien. Zonder gebruik van intranasale insulinebehandeling werd er een achteruitgang gezien op communicatie en gedrag. Op de algehele ontwikkeling en sensorische prikkelverwerking werd bij de meeste kinderen geen verschil gemeten maar werd bij een enkel kind een vooruitgang gezien. Hoewel de verschillen binnen en tussen personen groot zijn lijkt er een voorzichtig positief effect te zijn van intranasale insulinespray op slaap, communicatie en gedrag, en met name de algehele ontwikkeling en sensorische prikkelverwerking.

De resultaten van het onderzoek naar het effect van intranasale insulinespray behandeling komt overeen met het onderzoek van Boels (2022). Zij vond namelijk inter- en intra-individuele verschillen. Boels vond in de kwantitatieve metingen geen duidelijke statistisch significante verschillen maar in de kwalitatieve interviews gaven enkele ouders wel aan een positief verschil op te merken. Ook in het huidige onderzoek kwamen uit de kwantitatieve metingen niet altijd duidelijke significante verschillen naar voren. Echter gaven enkele ouders tijdens de tweede meting aan dat ze een verschil merkten waarbij hun kind bijvoorbeeld rustiger was of dingen beter leek te begrijpen. Voor deze ouders waren dit belangrijke en waardevolle veranderingen die zij zagen in de ontwikkeling. De verschillen die in gedragingen werden gezien kunnen mogelijk verklaard worden doordat kinderen een verbeterde prikkelverwerking hebben ten gevolge van de intranasale insulinebehandeling. Bozdagi et al. (2013) lieten in hun onderzoek zien dat insuline behandeling de signaaloverdracht deed veranderen bij muizen. Doordat insuline behandeling de signaaloverdracht doet veranderen is het te verwachten dat eventuele veranderingen in gedrag vooral te zien zullen zijn op prikkelverwerking. Ook in het huidige onderzoek werden de meeste veranderingen gezien op het gebied van prikkelverwerking. Op groepsniveau was de verschilscore op de SSP-NL net niet significant. Op individueel niveau werd vaker een vooruitgang dan achteruitgang gezien. Hoewel de controlegroep erg klein was liet dit onderzoek een eerste verschil zien in de ontwikkeling bij participanten die wel intranasale insulinespray gebruikten in vergelijking met een participant die dit niet gebruikte. Dit voegt informatie toe of

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

een verschil in ontwikkeling toe te wijden valt aan de insuline behandeling of dat dit past bij een reguliere ontwikkeling bij kinderen met PMS.

Sterke punten

Dit onderzoek heeft een aantal sterke punten. Voor het onderzoek naar het effect van intranasale insulinespray behandeling konden de meetinstrumenten via beeldbellen worden afgenomen waardoor het onderzoek minder belastend was voor ouders (en kinderen). Ondanks de kleine steekproef in dit onderzoek, waren ouders mogelijk wel eerder bereid om mee te doen met het onderzoek waardoor er mogelijk een grotere steekproef kon worden geworven.

Daarnaast is bij het onderzoek naar het effect van intranasale insulinespray rekening gehouden met eventuele contextfactoren die mogelijk van invloed zijn op de behandeling. Door deze contextfactoren mee te nemen in het onderzoek werd rekening gehouden met eventuele vals positieve of negatieve effecten van intranasale insulinespray. Hierdoor kon in kaart worden gebracht of eventuele veranderingen ook te wijten waren aan contextfactoren. In het huidige onderzoek lijken contextfactoren niet van duidelijke invloed te zijn geweest op de behandelresultaten. Opvallend is dat twee kinderen enkele weken ziek waren, maar dat dit niet terug te zien was in de resultaten. Zij lieten op enkele domeinen een sterke vooruitgang zien. Mogelijk heeft de intranasale insulinebehandeling ervoor gezorgd dat een terugval in de ontwikkeling werd voorkomen. Het is echter niet met zekerheid te zeggen of een terugval in de ontwikkeling werd voorkomen ten gevolge van gebruik van intranasale insulinebehandeling of dat dit te wijden is aan toeval.

Ook sluiten de meeste onderzoeksinstrumenten aan bij het cognitieve ontwikkelingsniveau van de doelpopulatie. Zo zijn de items van de ESAT en ASQ-2 passend bij een ontwikkelingsleeftijd tot 36 maanden. Door aan te sluiten bij de ontwikkelingsleeftijd konden eventuele vloereffecten worden voorkomen doordat verschillen in gedragingen beter konden worden opgemerkt (Cummins, 2005; Oliver & Kalsy, 2005). De CSHQ-NL is tevens betrouwbaar meetinstrument (Vanvuchelen et al., 2017; Waumans et al., 2010). Dit maakt dat de gedragingen en eventuele veranderingen een zuivere weergave zijn van de werkelijkheid.

Limitaties

Naast de sterke punten zijn er ook een aantal methodologische beperkingen. De psychometrische gegevens van de ESAT en SSP-NL waren onvoldoende. Dit maakt dat de constructen prikkelverwerking en communicatie en gedrag met gebruik van deze onderzoeksinstrumenten minder goed te meten zijn. Dit kan de resultaten hebben beïnvloed doordat eventuele veranderingen in gedragingen niet werden opgemerkt in metingen van deze

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

onderzoeksinstrumenten. Daarnaast is er tot dusver nog geen onderzoeksinstrument beschikbaar voor mensen met een ernstige verstandelijk beperking dat in staat is om een differentiatie te maken tussen gedragingen die passen bij een ASS of een verstandelijke beperking. Thurm et al. (2019) wijzen erop dat wanneer de cognitieve ontwikkelingsleeftijd lager is dan 18 maanden het niet meer mogelijk is om bepaalde vaardigheden te meten. In het huidige onderzoek hadden enkele kinderen een cognitieve ontwikkelingsleeftijd lager dan 18 maanden. De beoordeling van de aanwezigheid van een ASS of autisme gemeten met de ADOS-2 is daardoor wellicht ten onrechte gesteld.

Een tweede limitatie betreft de zeer kleine onderzoeksgroep en controlegroep. Dit heeft onder andere te maken met het feit dat het PMS een zeer zeldzaam genetisch syndroom betreft waardoor er weinig patiënten in aanraking komen om mee te doen met dit onderzoek. Gezien het kleine steekproefaantal is het niet met zekerheid te zeggen of de uitkomsten van dit onderzoek generaliseerbaar zijn naar de doelpopulatie. De controlegroep bestond in het huidige onderzoek uit één participant. Daardoor kunnen er geen sterke conclusies getrokken worden over de vraag of een eventuele verbetering in de ontwikkeling het effect is van intranasale insulinespray of dat dit regelmatig gezien wordt bij een reguliere ontwikkeling bij PMS. Een algemene generalisatie van de onderzoeksuitkomsten is tevens lastig gezien de grote leeftijdsverschillen. Een eventueel effect van intranasale insulinespray zou mogelijk kunnen verschillen tussen de leeftijdsfasen.

Aanbevelingen vervolgonderzoek

Een eerste aanbeveling voor vervolgonderzoek betreft het gebruik van meetinstrumenten. Voor het meten van communicatie en gedrag zou het gebruik van de ESAT vervangen kunnen worden door het gebruik van de ESSEON-R. Dit is een vragenlijst die het sociaal-emotionele ontwikkelingsniveau meet en kan worden afgenomen bij ouders van kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking en een (vermoeden van een) ontwikkelingsstoornis (NJI, z.d.). Het voordeel van deze vragenlijst is dat er een ontwikkelingsleeftijd uitkomt en dat de sterke en zwakke ontwikkelde kanten duidelijk worden. Bij tweede meting zou op meer gedetailleerd niveau onderzocht kunnen worden of zwakke kanten in de ontwikkeling zijn verbeterd na gebruik van intranasale insulinebehandeling. De psychometrische gegevens zijn door de COTAN echter als onvoldoende beoordeeld (Egberink et al., 2023c). Voor het meten van sensorische prikkelverwerking bestaat er tot dusver geen onderzoeksinstrument dat bij ouders kan worden afgenomen voor hun kind met een ontwikkelingsleeftijd tot 36 maanden.

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

Vervolgonderzoek dat zich richt op kenmerken van een ASS moet rekening houden met differentiatie tussen een ASS en een (meervoudige) verstandelijke beperking. Tot dusver is er geen onderzoeksinstrument beschikbaar voor mensen met een ernstige verstandelijk beperking dat in staat is om een differentiatie te maken tussen gedragingen die passen bij een ASS of een verstandelijke beperking. Thurm et al. (2019) benoemen dat bij oudere kinderen met een verstandelijke beperking de ontwikkelingsanamnese bij kinderen nuttig kan zijn in de beoordeling van een ASS. Vervolgonderzoek naar symptomen van een ASS bij PMS zou daarom kunnen overwogen om naast de ADOS-2 ook de ADI-R af te nemen waarin onder andere de ontwikkelingsanamnese wordt uitgevraagd (Federatie medisch specialisten, 2008). Daarnaast is het van belang dat gedrag wordt beoordeeld en geïnterpreteerd door gedragswetenschappers met ervaring in het afnemen en scoren van de meetinstrumenten en dat bij een cognitieve ontwikkelingsleeftijd onder de 18 maanden voorzichtige conclusies worden getrokken.

Ook zou vervolgonderzoek kwantitatieve gegevens kunnen aanvullen met kwalitatieve gegevens door middel van diepte-interviews. Op die manier kunnen eventuele effecten van de intranasale insulinespray behandeling die niet worden gemeten via de onderzoeksinstrumenten in kaart worden gebracht door de ervaringen van ouders. Tevens zouden dan vaardigheden die nog in ontwikkeling zijn, maar niet helemaal consistent aanwezig zijn ook kunnen worden meegenomen in de beoordeling of er een effect is van intranasale insulinespray behandeling.

Gezien het PMS een zeldzaam genetisch syndroom betreft is het lastig om een grote steekproef te verzamelen. Vanuit de poli *Uniek* worden nog steeds patiënten benaderd om mee te doen met het onderzoek. Een vervolgstudie kan deze patiënten includeren in het onderzoek naar het effect van intranasale insulinespray om een grotere steekproef te werven. Daarnaast zou er meer samenwerking gezocht kunnen worden met hulpverleners en onderzoekers van andere ziekenhuizen bij de werving van participanten die intranasale insulinespray gebruiken en controleparticipanten. Door meer participanten te includeren kunnen de mogelijke verschillen van symptomen en gedragingen per leeftijd, en het effect van intranasale insulinespray nauwkeuriger in kaart worden gebracht.

Tot slot zou vervolgonderzoek zich ook kunnen richten op de vraag wat de lange termijneffecten zijn van intranasale insulinespray behandeling en of behandeling ook aansluit bij volwassenen. Vanuit het de poli *Uniek* van het UMCG kunnen participanten die meedoen met het onderzoek op dit moment maximaal twee jaar de intranasale insulinespray gebruiken. Met een longitudinaal vervolgonderzoek van twee jaar zou onderzocht kunnen worden wat het

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

effect van intranasale insulinespray na twee jaar gebruik is. Daarnaast zou vervolgonderzoek ook een nameting kunnen doen van één of meerdere jaren na het stoppen van het gebruik van de intranasale insulinespray om te onderzoeken of eventuele effecten ook blijvend zijn.

Conclusie

Met dit onderzoek is een bijdrage geleverd aan de bestaande kennis omtrent het verloop van de ontwikkeling bij personen met het Phelan-McDermid syndroom en het effect van intranasale insulinespray. Voor het verloop van de ontwikkeling richtte dit onderzoek zich op de cognitieve ontwikkeling en kenmerken van een ASS. De cognitieve ontwikkelingsleeftijd leek niet toe te nemen met de kalenderleeftijd. Dit onderzoek liet zien dat er geen relatie lijkt te zijn tussen kenmerken van een ASS en de cognitieve ontwikkelingsleeftijd. Het effect van intranasale insulinespray is onderzocht voor slaap, prikkelverwerking, contact en communicatie en de algehele ontwikkeling. Na drie maanden gebruik lijkt intranasale insulinespray een voorzichtig positief effect te hebben op slaap, communicatie en gedrag, en met name de algehele ontwikkeling en sensorische prikkelverwerking. De verschillen tussen personen zijn echter groot. Enkele ouders geven aan dat zij een positief verschil merkten maar sommige ouders merkten ook geen verschil. Vervolgonderzoek zou meer samenwerking kunnen opzoeken met onderzoekers van andere ziekenhuizen gezien de zeldzaamheid van het syndroom en personen met dit syndroom voor een langere periode volgen. Daarnaast zou kwantitatief onderzoek aangevuld kunnen worden met kwalitatief onderzoek om een vollediger beeld te krijgen van dit syndroom. Op die manier kan er meer kennis verkregen worden over de ontwikkeling van personen met PMS, wat stimulerende factoren daarin zijn en of intranasale insulinespray de ontwikkeling kan stimuleren.

Literatuurlijst:

- Boels, L. (2022). *Intranasale insuline bij kinderen met Phelan-McDermid syndroom. Een mixed- methods studie naar de invloed van insuline neusspray op de cognitieve ontwikkeling en adaptieve vaardigheden van kinderen met het Phelan-McDermid syndroom*. [Masterthesis pedagogical and educational sciences, Rijksuniversiteit Groningen].
- Bozdagi, O., Tavassoli, T., & Buxbaum, J. D. (2013). Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Molecular Autism* 4(9). <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-9>
- Bricker, D., & Squires, J. (1999). *Ages and stages questionnaire: a parent-completes, child monitoring system, second edition*. Brookes publishing company.
- Brignell, A., Gu, C., Holm, A., Carrigg, B., Sheppard, D. A., Amor, D. J., & Morgan, A. T. (2021). Speech and language phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3) syndrome. *European journal of human genetics* 29(4), 564-574. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00761-1>
- Bro, D., O'Hara, R., Primeau, M., Hanson-Kahn, A., Hallmayer, J., & Bernstein, J. A. (2017). Sleep disturbances in individuals with Phelan-McDermid Syndrome: Correlation with caregivers' sleep quality and daytime functioning. *Sleep*, 40(2). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw062>
- Buckley, A. W., Hirtz, D., Oskoui, M., Armstrong, M. J., Batra, A., Bridgemohan, C., ... Ashwal, S. (2020). Practice guideline: treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*, 94(9), 392-404. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009033>
- Buitelaar, J., VanDaalen, E., Dietz, C., VanEngeland, H., Vander Gaag, R. J., Steijn, D., & Swinkels, S. (2009). *ESAT-Screening van ASS op jonge leeftijd*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.
- Burdeus-Olavarrieta, M., José-Cáceres, A. S., García-Alcón, A., González-Peñas, J., Hernández-Jusado, P., & Parellada-Redondo, M. (2021). Characterisation of the clinical phenotype in Phelan-Mc-Dermid syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09370-5>

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

- Cácares, A. S. J., A. M. Landlust., Carbin, J. M., the European Phelan-McDermid Syndrome consortium, E. Loth. (2023). Consensus recommendations on sleeping problems in Phelan-McDermid syndrome. *European journal of medical genetics*, 66(6). <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104750>
- Costales, J. L., & Kolevzon, A. (2015). Phelan-McDermid syndrome and SHANK3: implications for treatment. *Neurotherapeutics*, 12(3), 620-630. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0352-z>
- Cummins, R. A. (2005). Instruments assessing quality of life. In J. Hogg & Langa. A (Red.), *Assessing adults with intellectual disabilities*. (pp:119-138). Boom. Verkregen via: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470773697>
- De Rubeis, S., Siper, P. M., Durkin, A., Weissman, J., Muratet, F., Halpern, D., Trelles, M. D. P., Frank, Y., Lozano, R., Wangt, A. T. Holder, J. L., Betancur, C., Buxbaum, J. D., & Kolevzon, A. (2018). Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Molecular autism*, 9(31). <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0205-9>
- Droogmans, G., Swillen, A., & van Buggenhout, G. (2020). Deep phenotyping of development, communication and behavior in Phelan-McDermid syndrome. *Molecular syndromology*, 10(6), 294-305. <https://doi.org/10.1159/000503840>
- Droogmans, G., Vergaelen, E., Van Buggenhout, G., & Swillen, A. (2021). Stressed parents, happy parents. An assessment of parenting stress and family quality of life in families with a child with Phelan-McDermid syndrome. *Journal applied research in intellectual disabilities*, 34(4), 1076-1088. <https://doi.org/10.1111/jar.12858>
- Dunn, W. (1999). *SP-NL. Sensory profile, herziene Nederlandse editie*. Pearson.
- Egberink, I. J. L., Leng, W. E., & Vermeulen, C. S. M. (2023a). COTAN-beoordeling 2014, Bayley scales of infant and toddler development, 3e editie (standaard), Bayley-III-NL. Verkregen via: <https://www-cotandocumentatie-nl.proxy-ub.rug.nl/beoordelingen/b/14818/bayley-scales-of-infant-and-toddler-development-3e-editie--standaard/>
- Egberink, I. J. L., Leng, W. E., & Vermeulen, C. S. M. (2023b). COTAN-beoordeling 2010, Early screening of autistic traits questionnaire. Verkregen via: <https://www-cotandocumentatie-nl.proxy-ub.rug.nl/beoordelingen/b/14530/early-screening-of-autistic-traits-questionnaire/>

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

- Egberink, I. J. L., Leng, W. E., & Vermeulen, C. S. M. (2023c). COTAN-beoordeling, 2008, Schaal voor het schatten van het sociaal-emotioneel ontwikkelingsniveau- Revisie ESSEON-R. Verkregen via: <https://www.cotandocumentatie-nl.proxy-ub.rug.nl/beoordelingen/b/14311/schaal-voor-het-schatten-van-het-sociaal-emotioneel-ontwikkelingsniveau---revisie/>
- Egberink, I. J. L., Leng, W. E., & Vermeulen, C. S. M. (2023d). COTAN-beoordeling 2014, Short sensory profile-NL, hierziene Nederlandse editie. Verkregen via: <https://www.cotandocumentatie.nl/beoordelingen/b/14761/sensory-profile/>
- Erikson, E. H. (1956). The problem of ego identity. *Journal of the American psychoanalytic association*, 4(1), 56-121. Verkregen via: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/000306515600400104>
- Federatie medisch specialisten. (2008). Autismespectrumstoornis bij kinderen/jeugd. Verkregen via: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/autismespectrumstoornis_bij_kinderen_jeugd/autismespectrumstoornis_-_startpagina.html
- Federatie medisch specialisten. (2018). 22q13. Verkregen via: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/startpagina_-_22q13ds_pms.html#:~:text=Het%2022q13%20deletiesyndroom%20\(22q13DS\)%2C,materiaal%20\(zie%20Figuur%201\).](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/startpagina_-_22q13ds_pms.html#:~:text=Het%2022q13%20deletiesyndroom%20(22q13DS)%2C,materiaal%20(zie%20Figuur%201).)
- García-Bravo, C., Palacios-Ceña, D., García-Bravo, S., Pérez-Corrales, J., Pérez-de-Heredia-Torres, M., & Martínez-Piédrola, R. M. (2022). Social and Family Challenges of Having a Child Diagnosed with Phelan-McDermid Syndrome: A Qualitative Study of Parents' Experiences. *International journal of environmental research and public health*, 19(17), 10524. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710524>
- Ingiosi, A. M., Schoch, H., Wintler, T., Singletary, K. G., Righelli, D., Roser, L. G., Medina, E., Risso, D., Frank, M. G., & Peixoto, L. (2019). SHANK3 modulates sleep and expression of circadian transcription factors. *eLife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.42819>
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12–19. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.59.1.12>
- Kenniscentrum kinder en jeugdpsychiatrie. (z.d.a). Diagnostisch instrument. Autisme

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

- Diagnostisch Observatie Schema (ADOS-2). Geraadpleegd op 11 april, 2023, van <https://www.kenniscentrum-kjp.nl/wp-content/uploads/2018/06/Autisme-Diagnostisch-Observatie-Schema-ADOS-2.pdf>
- Kenniscentrum kinder en jeugdpsychiatrie. (z.d.b). Diagnostisch instrument. Early screening of autistic traits (ESAT). Geraadpleegd op 7 januari 2023, van <https://kenniscentrum-kjp.nl/professionals/instrumenten-a-z/early-screening-of-autistic-traits-esat/>
- Kohlenberg, T. M., Trelles, M. P., McLarney, B., Betancur, C., Thurm, A., & Kolevzon, A. (2020). Psychiatric illness and regression in individuals with Phelan-McDermid syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorder* 12(7). <https://doi.org/10.1186/s11689-020-9309-6>
- Landlust, A. M., Koza, S. A., Carbin, M., Walinga, M., Robert, S., Cooke, J., Vyshka, K., van Balkom, I. D. C., & van Ravenswaaij, C. M. A. (2023). Parental perspectives on Phelan-McDermid syndrome; results of a world-wide survey. *European journal of medical genetics*, 66(7). <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104771>
- Lane, A. E., Young, R. L., Baker, A. E. Z., & Angley, M. T. (2010). Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behavior. *Journal of autism and developmental disorders* 40(1), 112-122. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0840-2>
- LeBlond, C. S., Nava, C., Polge, A., Gauthier, J., Huguet, G., Lumbroso, S., Giuliano, F., Stordeur, C., Depienne, C., Mouzat, K., Pinto, D., Howe, J., Lemièrre, N., Durand, C. M., Guibert, J., Ey, E., Toro, R., Peyre, H., Mathieu, A., ... Bourgeron, T. (2014). Meta-analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders: a gradient of severity if cognitive impairments. *PLOS genetics*, 10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004580>
- Liss, M., Saulnier, C., Fein, D., & Kinsbourne, M. (2006). Sensory and attention abnormalities in autistic spectrum disorders. *Autism*, 10(2), 155-172. <https://doi.org/10.1177/1362361306062021>
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., Risi, S., Gotham, K., & Bishop, S. L. (2013). *ADOS-2 autisme diagnostisch observatieschema. Handleiding*. Nak. S (Red). Hogrefe.
- Moffitt, B. A., Sarasua, S. M., Ward, L., Ivankovic, D., Valentine, K., Rogers, C., Phelan, K., & Boccuto, L. (2022). Sleep and Phelan–McDermid Syndrome: Lessons from the

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

- International Registry and the scientific literature. *Molecular genetics and genomic medicine*, 10(10). <https://doi.org/10.1002/mgg3.2035>
- NJI. (z.d.). Experimentele schaal voor de beoordeling van het sociaal-emotionele ontwikkelingsniveau-Revisie (ESSEON-R). Verkregen via: <https://www.nji.nl/instrumenten/experimentele-schaal-voor-beoordeling-sociaal-emotionele-ontwikkelingsniveau>
- NJI. (2016). Harmonisatie outcome in jeugdhulp, jeugdgezondheidszorg, jeugdbescherming en jeugdreclassering – nadere uitwerking. Verkregen via: <https://www.nji.nl/system/files/2021-04/Harmonisatie-outcome-in-jeugdhulp%2C-jeugdgezondheidszorg%2C-jeugdbescherming-en-jeugdreclassering.pdf>
- Oberman, L. M., Boccuto, L., Cascio, L., Sarasua, S., & Kaufman, W. E. (2015). Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet journal of rare diseases*, 10(105). <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0323-9>
- Oliver, C., & Kalsy, S. (2005). The assessment of dementia in people with intellectual disabilities: context, strategy and methods. In J. Hogg & A. Langa. (Red.), *Assessing adults with intellectual disabilities*. (pp. 98-108). Boom. Verkregen via: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470773697>
- Owens, J. A., Spirito, A., & McGuinn, M. (2000). The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*, 23(8). <https://doi.org/10.1093/sleep/23.8.1d>
- Peça, J., Feliciano, C., Ting, J. T., Wang, W., Wells, M. F., Venkatraman, T. N., Loscola, C. D., FU, Z., & Feng, G. (2011). SHANK3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature*, 472(7344), 437-442. <https://doi.org/10.1038/nature09965>
- Pellegrini, D., Symons, F., & Hoch, J. (2004). The 'whys' and 'whens' of using observational methods. In D. Pellegrini, F. Symons, & J. Hoch (Reds.), *Observing children in their natural worlds: a methodological primer (second edition)*. (pp. 1-13). Psychology press.
- Phelan, K., Rogers, R. C., & Boccuto, L. (2005). Phelan-McDermid syndrome. *GeneReviews* [internet]. Verkregen via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1198/>
- Phelan, M. C. (2008). Deletion 22q13.3. syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 3(14) <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-14>

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

- Ponson, L., Gomot, M., Blanc, R. Catherine, B., Roux, S., Munnich, A., Romana, S., Aguilon-Hernandez, N., Malan, V., & Bonnet-Brilhault, F. (2018). 22q13 deletion syndrome: communication disorder or autism? Evidence from a specific clinical and neurophysiological phenotype. *Translational psychiatry*, 8(146).
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0212-9>
- Reiersen, G., Bernstein, J., Froehlich-Santino, W., Urban, A., Purmann, C., Berquist, S., Jordan, J., O'Hara, R., Hallmayer, J. (2017). Characterizing regression in Phelan McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *Journal of Psychiatric Research*, 91, 139–44. Verkregen via:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395617303102?via%3Dihub>
- Schmidt, H., Kern, W., Giese, R., Hallschmid, M., & Enders A. (2009). Intranasal insulin to Improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *Journal of Medical Genetics*, 46(4), 217–222.
<https://doi.org/10.1136/jmg.2008.062141>
- Serrada-Tejeda, S., Cuadrado, M. L., Martínez-Piedrola, R. M. Máximo-Bocanegra, N., Baeza, P. S., Camacho-Montaño, L. R., & Pérez-De-Heredia-Torres, M. (2022). Sensory processing and adaptive behavior in Phelan-McDermid syndrome: a cross-sectional study. *European journal of pediatrics*, 181, 3141-3152.
<https://doi.org/10.1007/s00431-022-04564-y>
- Soorya, L., Kolevzon, A., Zweifach, J., Lim, T., Dobry, Y., Schwartz, L., Frank, Y., Ting Wang, A., Cai, G., Parkhomenko, E., Halpern, D., Grodberg, D., Angarita, B., Willner, J. P., Yang, A. Canitano, R., Chaplin, W., Betancur, C., & Buxbaum, J. D. (2013). Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Molecular Autism* 4(18).
<https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-18>
- Suarez, M. A. (2012). Sensory processing in children with autism spectrum disorders and impact on functioning. *Pediatric clinics of North America*, 59, 203-214.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.10.012>
- Swinkels, S. H., Dietz, C., van Daalen, E., Kerkhof, I. H., van Engeland, H., & Buitelaar, J. K. (2006). Screening for autistic spectrum in children aged 14 to 15 months. I: the development of the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). *Journal of autism and developmental disorders*, 36(6), 723-732.
<https://doi.org/10.1007/s10803-006-0115-0>

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

- Tabet, A. C., Rolland, T., Ducloy, M., Lévy, J., Buratti, J., Mathieum, A., Haye, D., Perrin, L., Dupont, C., Passemard, S., Capri, Y., Verloes, A., Drunat, S., Keren, B., Mignot, C., Marey, I., Jacquette, A., Whalen, S., Pipiras, E., ... Bourgeron, T. (2017). A framework to identify contributing genes in patients with Phelan-McDermid syndrome. *Npj. Genomic medicine*, 2(32). <https://doi.org/10.1038/s41525-017-0035-2>
- Thurm, A., Farmer, C., Salzman, E., Lord, C., & Bishop, S. (2019). State of the field: Differentiating intellectual disability from autism spectrum disorder. *Frontiers in psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00526>
- Uchino, S., Waga, C. (2013). *SHANK3* as an autism spectrum disorder-associated gene. *Brain and development*, 35(2), 106-110. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.05.013>
- Vanvuchelen, M., Van Schuerbeeck, L., & Braeken, M. A. (2017). Screening accuracy of the parent-completes Ages and Stages Questionnaires – second edition as a broadband screener for motor problems in preschoolers with autism spectrum disorders. *Autism*, 21(1), 29-36. <https://doi.org/10.1177/1362361315621703>
- Vlasbom, E., Van Sleuwen, B., L'Hoir, M., & Beltman, M. (2016). JGZ richtlijn gezonde slaap en slaapproblemen in de JGZ. Verkregen via: <https://www.ncj.nl/wp-content/uploads/media-import/docs/57848d02-2590-4e7c-b22e-dba76db0e209.pdf>
- V&VN. (2021). Richtlijn. Zorg voor gezonde slaap en zorg bij slaapproblemen. Richtlijn voor verzorgenden, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten. Verkregen via: <https://www.venvn.nl/media/f5vngxte/richtlijn-gezonde-slaap-definitief-28-9-2021.pdf>
- Watson, L. R., Patten, E., Baranek, G. T., Poe, M., Boyd, B. A., Freuler, A., & Lorenzi, J. (2011). Differential associations between sensory response patterns and language, social, and communication measures in children with autism or other developmental disabilities. *Journal of speech, language and hearing research*, 54(6), 1562-1576. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2011/10-0029\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2011/10-0029))
- Waumans, R. C., Terwee, C. B., Van den Berg, G., Knol, D. L., Van Litsenburg, R. R. L., & Gemker, R. J. B. J. (2010). Sleep and sleep disturbance in children: reliability and validity of the dutch version of the child sleep habits questionnaire. *Sleep*, 33(6), 841-845. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.6.841>
- Zwanenburg, R. J., Bocca, G., Ruiters, S. A. J., Dillingh, J. H., Flapper, B. C. T., van den Heuvel, E. R., & van Ravenswaaij-Arts, C. M. A. (2016a). Is there an effect of Intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A

DE COGNITIEVE EN SOCIALE ONTWIKKELING EN HET EFFECT VAN
INTRANASALE INSULINESPRAY BIJ PMS

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Human Genetics*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9150-0>

Zwanenburg, R. J., Ruiters, S. A., van den Heuvel, E. R., Flapper, B. C. T., & Van Ravenswaaij, C. M. A. (2016b). Developmental phenotype in Phelan-McDermid (22q13.3 deletion) syndrome: a systematic and prospective study in 34 children. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 8(16).
<https://doi.org/10.1186/s11689-016-9150-0>

Bijlage A

Contextuele factoren mogelijk van invloed op functioneren kinderen met PMS

Bij de **voormeting**: “Is er op dit moment sprake van de volgende factoren die mogelijk invloed kunnen hebben op het functioneren van uw kind”?

Bij de **herhaalmetingen**: “Is er de afgelopen 3 maanden sprake geweest van de volgende factoren die mogelijk invloed kunnen hebben op het functioneren van uw kind”?

	Voormeting	Na 3 maanden
Is er sprake geweest van veranderingen in de omgeving die uw kind sterk beïnvloed hebben? <i>Denk hierbij bijvoorbeeld aan: verhuizing, vakantie, KDC/school, gezin en familie, feestdagen.</i>		
Heeft uw kind andere medicatie voorgeschreven gekregen (of genomen) naast de insuline neusspray? <i>Medicatie start of stop, slaapmedicatie. Opschrijven welke, wanneer en dosering.</i>		
Is er sprake (geweest) van ziekte, pijnklachten of andere lichamelijke problemen? <i>Epilepsie, virussen, kneuzingen etc.</i>		
Heeft uw kind behandeling gevolgd op het gebied van contact, communicatie of de algehele ontwikkeling? <i>PECS, PRT, ABA, CGT, EMDR etc.</i>		