

Kognisjon og psykisk helse hos barn med Down syndrom med glutensensitivitet

Forskningsprotokoll

Bakgrunn og problemstilling

I denne kryss-seksjonelle studien ønsker vi å undersøke sammenhengen mellom biologiske mål på glutensensitivitet og psykologiske forhold hos barn med Down syndrom uten cøliaki. Vi ønsker å undersøke 60 barn i alderen 5 til 11 år. Vi vil i studien benytte blodprøver og nevrokognitive testresultater av barna, i tillegg til intervju og spørreskjema overfor foreldrene. Målsetningen med studien er å undersøke om det er sammenheng mellom glutensensitivitet og psykologisk fungering hos barna. Vi vil ha spesielt fokus på kognitiv fungering i tillegg til atferdsmessige tegn på engstelighet, tristhet og sinne hos barna.

Cøliaki er en glutenutløst sykdom, som diagnostiseres ved at man påviser typiske morfologiske forandringer i vevsprøver fra tynntarmslimhinnen. De fleste pasienter med cøliaki har også typisk serologiske tegn med IgA antistoffer mot enzymet vevstransglutaminase eller IgG antistoffer mot deamidert gliadin peptid (Ludvigsson et al., 2014). Hos barn kan man i en del tilfeller stille diagnosen på basis av slike antistoffer alene (Husby et al., 2012). Den anbefalte behandlingen for cøliaki er gluten fri diett.

Flere studier har de siste årene fokusert på de som har cøliaki-lignende symptomer når de spiser glutenholdig mat, men som ikke oppfyller kriteriene for cøliakidiagnosen (Brottveit et al., 2013; Lundin, 2014; Skodje et al., 2018). Slike problemer kalles ofte «glutenallergi», «ikke cøliakisk gluten sensitivitet» eller lignende. Det er uenighet om hvordan man skal definere glutensensitivitet, og det er usikkert om det er selve gluten eller andre deler av kornet som gir symptomer (Biesiekierski et al., 2013; Skodje et al., 2018). Dette kan tyde på at tilstanden «ikke-cøliakisk glutensensitivitet» egentlig er en variant av «irritabelt tarm syndrom – irritable bowel syndrome (IBS)». Selv om enkelte nyere studier har funnet ulike biologiske markører som til en viss grad kan skille mellom cøliaki og personer uten cøliaki med lignende symptomer (Uhde et al., 2016), så er det uavklart hvilke biologiske markører som utgjør de beste kriteriene for glutensensitivitet. Uten en slik avklaring er det vanskelig å vurdere hvem som skal få hvilken type behandling.

De siste årene har et begrenset antall studier undersøkt mulige sammenhenger mellom psykologisk fungering og cøliaki. En studie har vist forbedrede kognitive skår hos 11 nylig diagnostiserte voksne pasienter med cøliaki som begynte på glutenfri diett (Lichtwark et al., 2014; Yelland, 2017). Det er også funnet dårligere kognitiv funksjon hos 18 eldre personer med cøliaki til tross for lengre glutenfri diett i forhold til eldre personer uten cøliaki (Casella et al., 2012). En spørreundersøkelse viste at 401 voksne personer med cøliaki og 173 med irritabel tarm syndrom hadde større risiko for perifere nevrologiske problemer enn en kontrollgruppe (Shen et al., 2012). En nylig publisert litteraturgjennomgang konkluderer med at det er sammenheng mellom cøliaki og subkliniske nevroanatomiske funn (Pennisi et al., 2017).

Noen få studier har undersøkt sammenhengen mellom psykologisk fungering og glutensensitivitet hos personer uten cøliaki. Peters, Biesiekierski, Yelland, Gibson, and Muir (2012) fant i en dobbelblind studie at 3-dagers gluteninntak ga økt nedstemthet hos 22 personer uten cøliaki men med irritert tarm syndrom. En randomisert studie av 45 barn med oppmerksomhets- og

hyperaktivitetsvansker (ADHD) fant en forskjell om barna gikk på glutenfri diett eller ikke i 6 måneder (Lykogeorgou, Karkelis, Papadaki-Papandreou, & Nikita, 2014). Det er også funnet at ataksi er relatert til glutensensitivitet (Hadjivassiliou et al., 2003). Det er nå økende fokus på om inflammatoriske konsekvenser av glutensensitivitet kan medføre nedsatte kognitive evner og dårligere livskvalitet (Daulatzai, 2015).

På grunn av få studier, med begrenset antall deltagere og andre metodiske begrensninger er det uavklart hvilke sammenhenger det er mellom psykologisk funksjon og cøliaki eller glutensensitivitet. Det er også usikkert om en eventuell sammenheng er begrunnet i en direkte negativ konsekvens av gluten eller om sammenhengen er mer indirekte. Proteiner fra gluten kan passere blod-hjernebarrieren, og det er mulig at protein fra gluten påvirker hjernen direkte (Pennisi et al., 2017). Det er også mulig at en eventuell sammenheng mellom glutensensitivitet og psykologisk funksjon er begrunnet i at de somatiske symptomene påvirker generelt funksjonsnivå hos personen, f.eks. at senket energinivå, fysisk ubehag og mangelfullt opptak av nødvendige næringsstoffer fra tarmen kan medføre dårligere kognitiv fungering og psykiske plager. Hvis det er en årsakssammenheng mellom glutensensitivitet eller cøliaki og psykologisk fungering, vil det være sannsynlig at en slik sammenheng starter relativt raskt etter at barnet begynner på en glutenholdig diett. Dette vil da kunne påvirke barnet negativt i viktige utviklingsfaser av livet.

Barn med Down syndrom har en kraftig forhøyet risiko for cøliaki (ca 6-7%) (Du, Shan, Cao, Feng, & Cheng, 2018) i forhold til andre personer (ca 1%) (Leonard, Sapone, Catassi, & Fasano, 2017). For eksempel fant en stor svensk registerstudie seksdoblet risiko for cøliaki hos personer med Down syndrom (Marild et al., 2013). Dette har medført at mange barn med Down syndrom blir screenet for cøliaki og, hvis bekreftet, behandlet for dette med glutenfri diett (Regionsenter for habiliteringstjenesten for barn og unge (RHABU), 2017). De som behandles vil dermed være beskyttet fra eventuelle negative konsekvenser av gluten. Barn med Down syndrom har imidlertid også en svært forhøyet risiko for glutensensitivitet. For eksempel fant en studie av 77 barn med Down syndrom at 64% hadde mageplager, 43% hadde forstoppelse (Gomes et al., 2016), blodprøver indikerte mulig cøliaki hos 27%, og biopsi bekreftet cøliaki hos 13% av barna.

Vi gjorde en av de tidligste studiene av sammenheng mellom mulige biologiske mål på glutensensitivitet og psykologisk fungering, og den første som undersøkte en slik eventuell sammenheng hos barn med Down syndrom (Nygaard, Reichelt, & Fagan, 2001). Vi studerte 55 barn med Down syndrom og fant vesentlige negative korrelasjoner ($r = -.13$ til $-.51$) mellom mulige biologiske markører på glutensensitivitet (IgA og IgG aktivitet mot gliadin og gluten) og psykologisk fungering (kognitiv og motorisk funksjon). Det vil si at jo mer antistoffer barna hadde mot gluten eller gliadin, jo dårligere psykologisk fungering hadde barna. Denne studien bør repliseres før man eventuelt går videre med intervensjonsstudier. En grunn er den begrensede størrelsen på studien. En annen årsak er at antistoffer mot gliadin er et sett av flere, og ikke nødvendigvis de beste, mulige biologiske markører på glutensensitivitet (Uhde et al., 2016). I henhold til senere studier er det andre psykologiske faktorer som kan være relatert til glutensensitivitet i tillegg til kognisjon og motorisk utvikling (se over). Det er nå et økende antall studier som undersøker cøliaki, glutensensitivitet og matinntak hos personer med Down syndrom, blant annet en nystartet longitudinell studie i England (fades-study@bristol.ac.uk). Det er imidlertid så langt vi vet ingen andre som har undersøkt, eller holder på å undersøke, sammenhengen mellom glutensensitivitet og psykologisk fungering hos personer med Down syndrom.

Da barn med Down syndrom er kraftig overrepresentert med plager relatert til glutensensitivitet og har vesentlig dårligere psykisk fungering enn befolkningen ellers, at glutensensitivitet kan ha

negative konsekvenser for psykisk fungering, og det er usikkert hvordan best måle glutensensitivitet, ønsker vi å undersøke disse forholdene nærmere.

Hypotesene i dette prosjektet, som er basert på rasjonale og tidligere funn beskrevet over, er:

- 1) Barn med Down syndrom vil ha en forhøyet risiko for glutensensitivitet, i forhold til normalbefolkningen, både målt ved biologiske markører og kliniske foreldre-rapporterte symptomer.
- 2) Det vil være en negativ sammenheng mellom glutensensitivitet og psykologisk fungering. Med psykologisk fungering menes her: kognitiv fungering og atferdsmessige tegn på engstelighet, tristhet og sinne.

Vi håper at studien vil bidra til mer kunnskap om biologiske markører for glutensensitivitet samt mulige psykiske konsekvenser av glutensensitivitet. Dette er viktig kunnskap, både for å kunne identifisere personer med glutensensitivitet og for å underbygge behovet for videre studier av mulige konsekvenser av slike plager. Slik kunnskap er spesielt viktig for barn med Down syndrom som har en overhyppighet av både glutensensitivitet og dårligere psykologisk fungering enn personer uten Down syndrom.

Metoder

Deltagere, rekruttering og styrkeberegning

Vi vil rekruttere foreldre og barn med Down syndrom via brukerorganisasjoner (Norsk Nettverk for Down Syndrom (NNDS), Ups and Downs, Norsk forbund for utviklingshemmede), habiliteringstjenester og pedagogisk psykologisk rådgivningskontorer (PPT) på sør og øst landet (Helse sør-øst). Kontakten vil basere seg på at foreldrene kontakter oss etter å ha fått informasjon om studien via disse organisasjonene. Foreldrene kan kontakte oss via telefon, post eller epost.

Etter at kontakt er oppnådd, informerer vi foreldrene via telefon om prosjektet og sender dem informasjonsskriv og samtykkeskjemaer. Vi vil påpeke at deltagelsen er frivillig og at de kan trekke sitt barn fra studien når som helst. Vi vil passe på å ikke legge press på deltagerne for å få dem til å stille opp. Vi gjør så avtale per telefon om tid. Samtykkeskjemaene kan leveres enten ved oppmøte til barnas undersøkelse eller på forhånd.

Inklusjonskriteria vil være:

- Down syndrom, både trisomi 21 og translokasjon, men uten kjent mosaikk
- Bor i geografisk rekrutteringsområde (Helse Sør-Øst nedslagsfelt)
- Barnet fylt 5 år, men ikke fylt 11 år
- Informert samtykke fra foreldre

Eksklusjonskriteria vil være:

- Tidligere cøliaki diagnose.
- Andre tilstander som etter ansvarlig klinikers mening gjør det uheldig å delta i undersøkelsen.

Den eneste sammenlignbare tidligere studien vi kan basere en styrkeberegning på (Nygaard et al., 2001) fant en gjennomsnittlig korrelasjon på 0,38 mellom 4 biologiske markører (IgA og IgG mot gluten og gliadin) og 2 psykologiske mål (generelle mentale evner og umiddelbar nyhetspreferanse). Dette indikerer at vi trenger 52 deltagere for å være tilstrekkelig trygge på å unngå type I ($\alpha = 0,05$) og type II ($\beta = 0,20$) feil.

Det fødes ca. 70 barn med Down syndrom per år i Norge (Folkehelseinstituttet, 2015), det vil si at det er ca. 420 barn med Down syndrom i aldersgruppen 5 til 11 år i Norge. Ut fra tidligere erfaring vet vi at det er en høy andel av foreldre til barn med Down syndrom i Norge som er positive til at barna deres deltar i forskningsprosjekter (Naess, Nygaard, Ostad, Dolva, & Lyster, 2017; Nygaard et al., 2001), og vi forventer at 50% ønsker å være med i studien. På grunn av økonomiske begrensninger vil rekruttering skje i Øst- og Sør-Norge, det vil si i et geografisk område med ca. halvparten av Norges befolkning. Det vil si at vi potensielt kan få med ca. 100 barn i studien. Av økonomiske hensyn stopper rekrutteringen ved 70 deltagere. Dette vil da være tilstrekkelig til å ivareta behovet for høyere antall deltagere ved underanalyser og ved eventuell delvis manglende informasjon eller frafall.

Design og statistikk

Studien har et kryss-seksjonelt design med en gruppe med barn med Down syndrom. Statistiske metoder vil hovedsakelig være non-parametriske partielle korrelasjoner mellom biologiske markører på glutensensitivitet og psykologisk fungering. Analysene vil kontrollere for sosio-demografisk informasjon (kjønn, alder og foreldrenes utdanning).

Målemetoder

Prosedyre

Avhengig av foreldrenes preferanse, så vil alle undersøkelser av barnet skje ved Universitetet i Oslo (UiO) eller i egnede lokaler i det geografiske området barnet bor. Vi vil for eksempel ha samarbeid med lokale Habiliteringstjenester og i noen tilfeller bruke deres lokaler for undersøkelse av barna. All testing av barna vil skje av en egnet person ansatt ved Psykologisk institutt ved UiO. Denne personen vil være en master eller profesjonsstudent i psykologi som vil være spesielt opplært i testing av barn. Vi vil bruke vel-etablerte og standardiserte nevropsykologiske tester og testprosedyrer som inngår i vanlige kliniske undersøkelser av små barn og i dokumenterte eksperimentelle prosedyrer. Testene vil ikke medføre ubehag for barna. Total undersøkelsestid vil være under en time, og det tas pauser når barna har behov for det. Foreldrene vil være tilstede under testing i de fleste tilfeller (der forelder eller barn ønsker det) på grunn av barnas unge alder.

Blodprøver av barna skjer ved at foreldrene får med seg henvisning fra testadministrator, familien får gjort blodprøver lokalt der barnet er vant til å bli medisinsk undersøkt, og blodprøvene sendes til vårt laboratorium på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Noen barn får vondt når det tas blodprøver, og familien får derfor tilbud om Emla plaster som lokalbedøvelse ved blodprøvetakingen. Vi ønsker at barna skal ta blodprøver der barna er vant til at det skjer. Da barn med Down syndrom oftere tar blodprøver enn andre barn, vil dette være et viktig element for å minske mulige negative sider ved å skulle ta blodprøven. Det trengs kun 2 prøveglass til de planlagte blodprøveanalysene, det vil si minimal ekstra mengde utover det som tas ved barnas normale blodprøvetakinger.

Testadministrator vil ikke vite resultater fra blodprøvene på testtidspunktet. Dette er hovedsakelig for å sikre reliable testresultater. Det vil også medføre at man ikke tar blodprøver av andre barn enn der man har fått informasjon om psykologisk fungering. Det har imidlertid den ulempen at eventuelle barn med tidligere uoppdaget cøliaki vil bli psykologisk undersøkt. Disse barna vil bli ekskludert fra hovedanalysene i studien.

Test av barna

Følgende test vil foretas for å vurdere barnas psykologiske fungering:

Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) er et batteri bestående av ulike ikke-verbale kognitive tester som administreres på nettbrett. Vi skal bruke fem deltester (reaction time, motor screening task, stockings of cambridge, paired associates learning, spatial span) for å få et bredt mål av kognitiv funksjon hos deltagerne. Disse anslås å ta rundt 25 minutter totalt. Testene er beregnet på aldersgruppene 4-90 år. Mye brukt i forskning på Down syndrom, blant annet som en del av testbatteriet Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome (Edgin et al., 2010).

Stanford Binet-5 Abbreviated IQ (SB-5 ABIQ) er raskt IQ-mål bestående av en ikke-verbal deltest (objektserier/matriser) og en verbal deltest (vokabular) (Twomey, O'Connell, Lillis, Louise Tarpey, & O' Reilly, 2017). Batteriet kan brukes på deltagere mellom 3 og 85 år, og det regnes 5 minutter per deltest. Den norske ABIQ-utgaven er tidligere brukt på ADHD-studien ved MoBa på folkehelsinstituttet.

Følgende test vil foretas for å vurdere barnas motoriske fungering:

9-hole peg test vil brukt for å måle barnas motorikk. Dette er en enkel finmotorisk test som tar ca 2-3 minutter (Smith, Hong, & Presson, 2000).

Spørreskjema til foreldre

Foreldre (den som kommer med barnet til undersøkelsen) vil bli bedt om å fylle ut følgende spørreskjema for vurdering av barnas psykologiske fungering:

1. Brief Problem Monitor (BPM) som er en kortversjon (19 spørsmål) av det mest brukte spørreskjemaet for vurdering av internaliserende og eksternaliserende atferd hos barn i den vestlige verden (ASEBA, 2018), det vil si foreldrerapporterte tegn på engstelighet, tristhet og sinne hos barn. Den er oversatt til norsk.
2. Parenting Stress Index, 4th Edition vil bli brukt for å kartlegge stress i relasjonen mellom foreldre og barn (Abidin, 2012). Det vil bli brukt en kortversjon med 36 spørsmål.
3. KIDSCREEN (11 spm) vil bli brukt for å kartlegge barnets helse relaterte livskvalitet. Det vil brukes en kortversjon med 11 spørsmål. KIDSCREEN er tidligere oversatt og validert i Norge (Haraldstad & Richter, 2014).
4. Barnets nysgjerrighet vil kartlegges med 10 spørsmål som er tidligere validert for barn i tilsvarende alder (Piotrowski, Litman, & Valkenburg, 2014).
5. Spørreskjema om barnets kosthold er basert på et tidligere skjema som er brukt i en studie av barn med kumelksallergi, men skjemaet er tilpasset denne studiens fokus på glutenintoleranse. Skjemaet har 15 spørsmål.
6. Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) er et spørreskjema på 15 spørsmål som brukes for å måle gastrointestinale symptomer (Kulich et al., 2008). Spørreskjemaet er opprinnelig beregnet på selvrapportering, men tilpasses til foreldrerapport.
7. Søvn vil kartlegges med 3 spørsmål, brukt på barn i tilsvarende alder, fra Den norske mor og barn-undersøkelsen (MoBa).

Foreldrene vil også bli bedt om sosio-demografisk informasjon. De vil også bli spurt om barnet har alvorlige somatiske problemer eller somatiske funksjonsnedsettelse innen motorikk, hørsel og syn, og barnets medisinbruk.

Biologiske markører

Det vil bli foretatt blodprøver av barna hvor følgende mulige markører på glutenintoleranse eller cøliaki vil bli analysert:

Vevstyping: HLA-DQ2-.5, HLA-DQ8, HLA-DQ2.2 med tanke på cøliaki. Gjentas ikke hvis analysen allerede er gjort.

Antistoffer: Standard analyser vil være IgA mot transglutaminase 2 (TG2) og IgG mot deamidert gliadin peptid. Eksperimentelle analyser (utføres på alle) er immunglobulin subklasser, IgA og IgG mot gluten og gliadin, IgG og IgM mot flagellin, intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), lipopolysaccharide-binding protein (LBP), oppløselig CD14 (sCD14)

«Vanlige blodprøver»: Hemoglobin, MCV, ferritin, hvite med diff, trombocytter, CRP , TSH og fritt T4, ASAT, ALAT.

Personvern og etikk

Foreldrene vil motta informasjonsskriv via eksisterende kontaktpersoner, og må selv ta initiativ til å melde barna på studien. Informasjonsskrivet vil inneholde informasjon om personvern. Det skal leveres signert informasjonsskriv fra forelder før barnet blir med i studien.

Informasjonen som registreres er svar fra foreldre på spørreskjema, barnets kognitive testresultat og analyseresultater fra blodprøvene (se beskrivelse over). Universitetet i Oslo ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig. Alle som får innsyn har taushetsplikt. Bare personer autorisert av prosjektleder vil få tilgang til data, og de vil få det bare for den perioden de har behov for det slik at det sikres oversikt over hvem som har tilgang. Dataene vil lagres elektronisk på et område spesielt tilrettelagt for oppbevaring og behandling av sensitive data (TSD) ved Universitetet i Oslo (<https://www.uio.no/tjenester/it/forskning/sensitiv/>). Systemet er sertifisert for lagring av sensitiv helseinformasjon. All prosessering og analyse av dataene vil skje innenfor TSD sitt høy-sikkerhets system. Kodeliste og direkte identifiserbar informasjon (navn og kontaktinformasjon) vil oppbevares separat fra den innsamlede informasjonen. Kun av-identifisert informasjon vil bli benyttet i forskningen. Alle resultater presenteres på gruppebasis, slik at ingen deltagere skal kunne gjenkjennes.

Resultater fra analysene av blodprøvene vil bli lagret i deltagerens pasientjournaler på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Analysene foretas på Rikshospitalet, og blodprøvene oppbevares i allerede godkjent forskningsbiobank (forskningsbiobanken «Tarmsykdommer», ref.nr. 2012/341) ved Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet. Denne forskningsbiobanken er tidligere godkjent for voksne, og det vil søkes om utvidelse for også å oppbevare blodprøver fra barn. Resultater fra blodprøvene overføres manuelt til TSD av ansatt person i prosjektet, og all papirinformasjon som benyttes i denne forbindelse makuleres med en gang informasjonen er elektronisk lagret i TSD.

Vi vil bruke nettskjema for innsamling av informasjonen fra foreldrene, enten mens de er med barnet til undersøkelse eller hjemmefra. Dataene (svar på elektronisk spørreskjema) sendes kryptert inn i TSD. Løsningen er godkjent for innsamling av helsedata og annen svært sensitiv informasjon (<https://www.uio.no/tjenester/it/applikasjoner/nettskjema/>). Noen av testene av barna vil være databaserte. Slik testinformasjon vil kun lagres lokalt på nettbrett inntil de kan overføres via sikre linjer til den sentrale databasen i TSD.

Forskningsgruppen har samarbeid med Armin Alaedini ved Columbia University Medical Center i New York, og vi vil innhente samtykke fra foreldrene at man foretar analyser av blodprøver i utlandet. Informasjonsskrivet vil opplyse om dette. Det vil ikke bli sendt annen personidentifiserende informasjon utover selve blodprøvene til disse samarbeidspartnerne. Eksisterende forskningsbiobank «Tarmsykdommer» har godkjennelse for slike analyser utenlands.

Barn med Down syndrom har en overhyppighet av glutensensitivitet (Gomes et al., 2016). Ved å benytte denne gruppen i studien retter man fokus på en gruppe personer som dermed vil ha stort potensial for å få nytte av studien. Ved å bruke en gruppe med høy andel av glutensensitivitet vil man minske andelen av barn som må undersøkes for å finne tilstrekkelig antall til å kunne konkludere om de sammenhenger som studeres. Dermed minimeres blant annet mulighetene for falske positive blodprøver og antall barn som må ta biopsi.

Tilbakemelding til foreldre

Foreldrene vil, ved forespørsel, få skriftlig og muntlig tilbakemelding fra de undersøkelsene de ønsker tilbakemelding på. De vil også få tilbakemelding hvis de blodprøvene indikerer behov for videre undersøkelser eller tiltak. Christine Olbjørn vil som pediatrik gastro-enterolog i prosjektet ta stilling til alle prøvesvar og henvise barnet videre ved behov for ytterligere utredning. Hvis de psykologiske undersøkelsene indikerer alvorlige vansker eller avvik som barnet ikke får tilstrekkelig hjelp med, vil vi bidra med råd om hvordan man kan få hjelp. Vi vil i slike tilfeller kunne skrive en rapport som de kan ta med seg videre i hjelpesystemet, f.eks. til barnets fastlege for videre henvisninger. Vi vil gi informasjon i informasjonsskrivet om rutiner for tilbakemelding og oppfølging.

I en tidligere studie vi foretok av tilsvarende barn (Nygaard et al., 2001), fant vi 2 barn som hadde uoppdaget cøliaki. Diagnostikk av mulig cøliaki vil følge vanlige retningslinjer. Ved indikasjon på cøliaki fra blodprøvene og/eller symptomer/mistanke om cøliaki vil barnet bli henvist av Olbjørn til det lokale helsevesen slik at barnet blir utredet med blodprøver og/eller vevsprøver (biopsi) av tynntarmsslimhinnen for å bekrefte eller avkrefte mulig diagnose (Størdal, Olbjørn, Vikskjold, & K., 2016). Dersom barnet får diagnostisert cøliaki vil det anbefales gluten fri diett, som per i dag er standard behandlingsform for denne lidelsen.

Fremdriftsplan

Det planlegges oppstart av prosjektet i oktober 2018. Rekruttering og undersøkelse av barna planlegges å være ferdig i desember 2019. Analyser og publisering av resultater skjer fra januar 2019 og frem til planlagt prosjektslutt i oktober 2021.

Dataene, og kodeliste med kontaktinformasjon, ønskes oppbevart fram til 2031 for å muliggjøre senere oppfølgingsstudier. Det er per i dag ingen kunnskap om mulige langtidseffekter av glutensensitivitet. Foreldrene vil bli informert om hvor lenge informasjonen oppbevares og bes om å samtykke i at vi kan ta kontakt ved eventuelle oppfølgingsstudier.

Gjennomførbarhet

Prosjektleder har tidligere gjort en lignende studie av barn med Down syndrom i samme aldersgruppe (Nygaard, 2002; Nygaard et al., 2001; Nygaard, Smith, & Torgersen, 2002). Han har lang erfaring med kognitive testing av barn, både i klinisk og forskningsmessig sammenheng. Han har også erfaring med planlegging, organisering, rekruttering, gjennomføring, analysering og publisering i mange ulike studier. Prosjektgruppen inneholder også svært høy kunnskap og erfaring med somatisk studier innen temaene cøliaki og glutensensitivitet (se under). Alle tester, spørreskjemaer og blodprøveanalyser er velprøvde og gir god gjennomførbarhet. Vi har et rekrutteringsgrunnlag som er mer enn tilstrekkelig til å sikre en statistisk styrke, og selv om man får noe frafall eller lavere andel som deltar enn ved tidligere studier av tilsvarende barn (Naess et al., 2017; Nygaard et al., 2001) vil man ha tilstrekkelig med deltagere til å oppfylle vanlige krav til statistisk styrke. Vi mener derfor at prosjektet har realistisk og høy gjennomførbarhet.

Kompetanse

Prosjektleder, Egil Nygaard, førsteamanuensis i psykologi ved Universitetet i Oslo, har gjort lignende studie før, har mye erfaring fra utredning av barns psykologiske fungering, og har lang forskningsmessig erfaring med tverrfaglige studier. Knut Lundin er professor ved institutt for klinisk medisin, UiO, og overlege på Seksjon for Gastromedisin ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Han er en av Norges fremste forskere om cøliaki og glutensensitivitet. Barnelege Christine Olbjørn er barne-gastroenterolog, har for tiden permisjon fra overlegestilling på Barne og ungdomsklinikken på Akershus universitetssykehus og er klinisk stipendiat ved Det medisinske fakultet i Oslo. Hun er i ferd med å slutføre en PhD på inflammatorisk tarmsykdom hos barn. Hun vil medvirke til gjennomgang av prøveresultater og vil sørge for at barn med unormale prøveresultater og/eller symptomer får nødvendig medisinsk utredning og evt. behandling. Carina Hinrichs ved Gastromedisinsk avdeling på Rikshospitalet vil foreta analysene av blodprøvene. Kari-Anne Næss er professor på Institutt for spesialpedagogikk og er sannsynligvis forskeren med mest erfaring fra forskningsprosjekter om barn med Down syndrom i Norge. Prosjektet vil ansette en prosjektmedarbeider som er på slutten av psykologiutdannelsen sin. Medarbeideren vil læres opp og veiledes av blant annet prosjektleder.

Referanser

- Abidin, R. R. (2012). *Parenting stress index (4th ed.)*: Lutz.
- ASEBA. (2018). Brief Problem Monitor. Retrieved from <http://www.aseba.org/bpm.html>
- Biesiekierski, J. R., Peters, S. L., Newnham, E. D., Rosella, O., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2013). No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, *145*(2), 320-328 e321-323. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.051
- Brottveit, M., Beitnes, A. C., Tollefsen, S., Bratlie, J. E., Jahnsen, F. L., Johansen, F. E., . . . Lundin, K. E. (2013). Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *American Journal of Gastroenterology*, *108*(5), 842-850. doi:10.1038/ajg.2013.91
- Casella, S., Zanini, B., Lanzarotto, F., Ricci, C., Marengoni, A., Romanelli, G., & Lanzini, A. (2012). Cognitive performance is impaired in coeliac patients on gluten free diet: a case-control study in patients older than 65 years of age. *Digestive & Liver Disease*, *44*(9), 729-735. doi:10.1016/j.dld.2012.03.008
- Daulatzai, M. A. (2015). Non-celiac gluten sensitivity triggers gut dysbiosis, neuroinflammation, gut-brain axis dysfunction, and vulnerability for dementia. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, *14*(1), 110-131.
- Du, Y., Shan, L. F., Cao, Z. Z., Feng, J. C., & Cheng, Y. (2018). Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*, *9*(4), 5387-5396. doi:<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23624>
- Edgin, J. O., Mason, G. M., Allman, M. J., Capone, G. T., DeLeon, I., Maslen, C., . . . Nadel, L. (2010). Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *2*(3), 149-164. doi:10.1007/s11689-010-9054-3
- Folkhelseinstituttet. (2015, 4th December 2015). Fakta om Down syndrom. Retrieved from <https://www.fhi.no/fp/gravide-og-fodende-kvinner-helse/fakta-om-down-syndrom/>
- Gomes, R. C., Maia, J. C., Arrais, R. F., Jatoba, C. A. N., Rocha, M. A. C., Brito, M. E. F., . . . Maranhao, H. D. (2016). The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *51*(2), 178-185. doi:<http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1079645>

- Hadjivassiliou, M., Grunewald, R., Sharrack, B., Sanders, D., Lobo, A., Williamson, C., . . . Davies-Jones, A. (2003). Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*, *126*(Pt 3), 685-691.
- Haraldstad, K., & Richter, J. (2014). *Måleegenskaper ved den norske versjonen av KIDSCREEN*.
- Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabo, I. R., Mearin, M. L., Phillips, A., Shamir, R., . . . Nutrition. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, *54*(1), 136-160. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
- Kulich, K. R., Madisch, A., Pacini, F., Piqué, J. M., Regula, J., Van Rensburg, C. J., . . . Wiklund, I. K. (2008). Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *6*, 12-12. doi:10.1186/1477-7525-6-12
- Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., & Fasano, A. (2017). Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review. *JAMA*, *318*(7), 647-656. doi:10.1001/jama.2017.9730
- Lichtwark, I. T., Newnham, E. D., Robinson, S. R., Shepherd, S. J., Hosking, P., Gibson, P. R., & Yelland, G. W. (2014). Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *40*(2), 160-170. doi:10.1111/apt.12809
- Ludvigsson, J. F., Bai, J. C., Biagi, F., Card, T. R., Ciacci, C., Ciclitira, P. J., . . . British Society of, G. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*, *63*(8), 1210-1228. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578
- Lundin, K. E. A. (2014). Non-celiac gluten sensitivity - why worry? *BMC Medicine*, *12*, 86. doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-86>
- Lykogeorgou, M., Karkelis, S., Papadaki-Papandreou, O., & Nikita, M. (2014). Gluten free diet for children with attention deficit and hyperactivity disorder. *Archives of Disease in Childhood*, *99*, A204-A205. doi:10.1136/archdischild-2014-307384.554
- Marild, K., Stephansson, O., Grahnquist, L., Cnattingius, S., Soderman, G., & Ludvigsson, J. F. (2013). Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: A nationwide case-control study. *Journal of Pediatrics*, *163*(1), 237-242. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.087
- Naess, K. B., Nygaard, E., Ostad, J., Dolva, A. S., & Lyster, S. H. (2017). The profile of social functioning in children with Down syndrome. *Disability and Rehabilitation*, *39*(13), 1320-1331. doi:10.1080/09638288.2016.1194901
- Nygaard, E. (2002). "The relation between the psychological functioning of children with Down syndrome and their urine peptide levels and levels of serum antibodies to food proteins": Erratum. *Down Syndrome: Research & Practice*, *8*(1), 37.
- Nygaard, E., Reichelt, K. L., & Fagan, J. F. (2001). The relation between the psychological functioning of children with Down syndrome and their urine peptide levels and levels of serum antibodies to food proteins.[erratum appears in Downs Syndr Res Pract 2002 Mar;8(1):37]. *Down Syndrome: Research & Practice*, *6*(3), 139-145.
- Nygaard, E., Smith, L., & Torgersen, A. M. (2002). Temperament in children with Down syndrome and in prematurely born children. *Scandinavian Journal of Psychology*, *43*(1), 61-71.
- Pennisi, M., Bramanti, A., Cantone, M., Pennisi, G., Bella, R., & Lanza, G. (2017). Neurophysiology of the "celiac brain": Disentangling gut-brain connections. *Frontiers in Neuroscience*, *11*, 498. doi:10.3389/fnins.2017.00498
- Peters, S., Biesiekierski, J. R., Yelland, G., Gibson, P., & Muir, J. (2012). Gluten causes depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity (NCGS). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *27*, 147-147.
- Piotrowski, J. T., Litman, J. A., & Valkenburg, P. (2014). Measuring epistemic curiosity in young children. *Infant and Child Development*, *23*(5), 542-553. doi:10.1002/icd.1847
- Regionsenter for habiliteringstjenesten for barn og unge (RHABU). (2017). Retningslinje for oppfølging av barn og unge med Down syndrom. Retrieved from

universitetssykehus.no/seksjon/regionsenter-for-habiliteringstjenesten-for-barn-og-unge-rhabu/Documents/Retningslinje%20Down%20Syndrom%20versjon%20030217.pdf

- Shen, T. C., Lebowitz, B., Verma, H., Kumta, N., Tennyson, C., Lewis, S., . . . Green, P. H. (2012). Peripheral neuropathic symptoms in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Neuromuscul Disease, 13*(3), 137-145. doi:10.1097/CND.0b013e31821c55a1
- Skodje, G. I., Sarna, V. K., Minelle, I. H., Rolfsen, K. L., Muir, J. G., Gibson, P. R., . . . Lundin, K. E. A. (2018). Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology, 154*, 529-539. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.040
- Smith, Y. A., Hong, E., & Presson, C. (2000). Normative and Validation Studies of the Nine-Hole Peg Test with Children. *Perceptual and Motor Skills, 90*(3), 823-843. doi:10.2466/pms.2000.90.3.823
- Størdal, K., Olbjørn, C., Vikskjold, F. B., & K., H. H. (2016). Cøliaki hos barn - Veileder for diagnostikk og oppfølging. Retrieved from <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/coliaki-hos-barn/innledning>
- Twomey, C., O'Connell, H., Lillis, M., Louise Tarpey, S., & O' Reilly, G. (2017). *Utility of an abbreviated version of the stanford-binet intelligence scales (5 th ed.) in estimating 'full scale' IQ for young children with autism spectrum disorder: Abbreviated battery IQ for young children with ASD* (Vol. 11).
- Uhde, M., Ajamian, M., Caio, G., De Giorgio, R., Indart, A., Green, P. H., . . . Alaedini, A. (2016). Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. *Gut, 65*(12), 1930-1937. doi:<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311964>
- Yelland, G. W. (2017). Gluten-induced cognitive impairment ("brain fog") in coeliac disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology, 32 Suppl 1*, 90-93. doi:10.1111/jgh.13706