

# **Pupilmetingen tijdens een joint attention taak bij jonge kinderen**

Promotor Dr. Marijke Braeken  
Copromotor Mevr. Lise Van Schuerbeeck

Door

Elke Vansonhoven  
Nele Geerits



## Woord vooraf

Deze masterproef is geschreven naar aanleiding van ons afstuderen in de opleiding Revalidatiewetenschappen en Kinesithérapie. We hadden dit resultaat nooit kunnen bereiken zonder hulp en steun van verschillende personen, waarvoor we graag onze oprechte dankbaarheid willen uiten. Als eerste willen we graag de Universiteit Hasselt, met in het bijzonder onze promotor dr. Marijke Braeken en copromotor mevr. Lise Van Schuerbeeck, bedanken. Dit om ons te begeleiden gedurende de hele masterproef, om op al onze vragen een antwoord te bieden en voor hun kritisch oog. Daarnaast gaat onze dank uit naar het kinderdagverblijf 'Ukkies' te Hasselt. Natuurlijk willen we ook alle kinderen en hun ouders bedanken voor de deelname aan het onderzoek. Zonder hen had het onderzoek niet uitgevoerd kunnen worden. Als laatste, maar niet minst belangrijkste, zouden we beide onze ouders willen bedanken om ons bij te staan gedurende onze masterproef en hele studieperiode én om ons de kans te geven om verder te studeren.

Tenslotte willen we elkaar bedanken voor het doorzettingsvermogen, initiatief, ideeën, aanmoedigingen en plezier.

We hopen dat u met veel plezier en interesse zal verder lezen

Bocholt, januari 2016

G.N.

Mol, januari 2016

V.E.



## Situering

Deze studie kadert binnen het onderzoeksdomein pediatrische revalidatie. Het doel van de studie is om te onderzoeken of pupillometrie kan bijdragen aan een detectie van autismespectrumstoornissen (ASS) bij kinderen jonger dan twee jaar. De achterliggende idee is om een potentiële biomarker te identificeren die mogelijk zou kunnen helpen bij het stellen van de diagnose van autismespectrumstoornissen op jonge leeftijd. De aanleiding hiervoor is dat de diagnose van autismespectrumstoornissen momenteel relatief laat gesteld wordt, waardoor ook behandeling en therapie worden uitgesteld. Het vroeg starten van therapie en behandeling van deze kinderen is van groot belang, omdat het zowel voor hen als voor hun omgeving enorme voordelen oplevert.

Deze masterproef kadert binnen de volgende twee onderzoeken : “Through a kid's eyes project - part 2: understanding the underlying mechanisms of an altered action observation action execution network in young children with autism spectrum disorders (R-4822)” en “Through A Kid's Eyes: Do action and intention understanding differentiate young children with autism spectrum disorders from typically developing peers? (R-3964)”. Beide onderzoeken worden uitgevoerd door dra. Lise Van Schuerbeeck, dr. Marijke Braeken en prof. dr. Marleen Vanvuchelen.

Deze masterproef werd uitgevoerd door twee masterstudenten Revalidatiewetenschappen en Kinesithérapie. De studenten maakten deze masterproef samen, bijgestuurd door feedback van de promotor en copromotor. De studenten hadden geen aandeel in de bepaling van het onderzoeksdesign, de methode, de rekrutering en de data-acquisitie. De dataverwerking gebeurde voor het grootste deel door de studenten zelf, dit met bijsturing van de promotor. De studenten hebben de masterproef zelfstandig uitgeschreven met verbetering van de promotor en copromotor.



## **Abstract**

**Achtergrond** De laatste jaren is het aantal kinderen met autismespectrumstoornissen (ASS) sterk toegenomen. Een vroege detectie van ASS is belangrijk, zodat de behandeling vroeg opgestart kan worden.

**Doelstellingen** Het doel van de studie is te onderzoeken of er een verschil waar te nemen is in pupildiameter bij jonge kinderen tijdens een joint attention taak naargelang verschillende condities. Bijkomend wordt een mogelijk verband met ASS kenmerken onderzocht.

**Participanten** In de huidige studie werden 53 kinderen, gerekruteerd in het kinderdagverblijf 'Ukkies' te Hasselt, tussen 12 en 23 maanden oud geïnccludeerd. Het merendeel van de kinderen had geen medische aandoening, had een normaal geboortegewicht en had een normaal gezichtsvermogen en gehoor.

**Metingen** De pupildiameter werd gemeten tijdens het kijken naar een joint attention taak d.m.v. de Tobii T120 Eye Tracker. Er werden acht verschillende videofragmenten getoond waarin een persoon het hoofd oprichtte, het hoofd draaide en vervolgens haar blik een tijd lang richtte op het doelobject of de plaats waar het object stond. Acht verschillende condities werden getoond a.d.h.v. de variabelen ogen (open/gesloten), object (aan-/afwezig) en richting (rechts/links).

**Resultaten** In het algemeen werd een grotere pupildiameter uitgelokt wanneer het object afwezig was. Bij zeer jonge kinderen werd in deze conditie echter een kleinere pupildiameter gezien in vergelijking met oudere kinderen. Geen enkel significant hoofdeffect van de variabele ogen werd vastgesteld. Kinderen met meer ASS kenmerken vertoonden een grotere pupildiameter wanneer het object afwezig was in vergelijking met kinderen met minder ASS kenmerken.

**Conclusie** Deze resultaten suggereren dat zowel de variabele ogen als object een invloed hebben op de pupildiameter tijdens een joint-attention taak. De condities waarbij object afwezig is en/of ogen gesloten zijn, lokken de grootste pupilreacties uit. Kinderen met meer ASS kenmerken vertonen een grotere pupildiameter wanneer het object afwezig is in vergelijking met kinderen met minder ASS kenmerken.





## 1 Inleiding

Een autismespectrumstoornis (ASS) is een neuro-ontwikkelingsaandoening waarvan de diagnostische criteria zijn vastgelegd in The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5<sup>de</sup> editie; DSM-5). Deze criteria zijn: sociaal-communicatieve beperkingen en beperkte, herhaalde gedragingen (American Psychiatric Association, 2013). Het aantal kinderen met deze aandoening is de laatste jaren sterk toegenomen (Lord & Bishop, 2015). Dat maakt dat ASS één van de neuro-ontwikkelingsaandoeningen is met de hoogste incidentie (Lord & Bishop, 2015). De prevalentie wereldwijd wordt geschat op 62/10 000 (Elsabbagh e.a., 2012). ASS komt vier keer meer voor bij jongens dan bij meisjes (Martineau e.a., 2011). Het is van groot belang dat ASS vroeg gedetecteerd wordt, zodat een vroege behandeling opgestart kan worden. Deze vroege behandeling zorgt ervoor dat personen met ASS beter taalvaardigheden en sociale vaardigheden kunnen ontwikkelen en zich daardoor beter kunnen integreren in de maatschappij (Robel, 2009 geciteerd in Martineau e.a., 2011; Fakhoury, 2015). In werkelijkheid zien we dat de diagnose echter pas laat wordt gesteld, gemiddeld op een leeftijd van zes jaar (Anderson, Colombo, & Jill Shaddy, 2006), wat ervoor zorgt dat deze vroege gedrags- en educatieve interventies worden uitgesteld (Anderson, Colombo, & Unruh, 2013). Echter zijn er al tekens van ASS waar te nemen op vroege leeftijd (vanaf 12 maanden) zoals onder andere weinig sociale interactie, weinig oogcontact en geen sociale glimlach (Sacrey, Bennett, & Zwaigenbaum, 2015). Dat een vroege detectie van ASS belangrijk is, bevestigt ook 'Centers of Disease Control and Prevention' (CDC) die ASS als een dringende publieke gezondheidsprioriteit classificeert. Zij identificeerden twee onderling verweven doelen: 1) biomarkers identificeren die kunnen dienen voor de vroege detectie van ASS en 2) onderzoeken van de fysiologische tekens van de stoornis die kunnen leiden tot groter inzicht in de neuro-ontwikkelingsprocessen die aan de grond liggen van de aandoening (Anderson e.a., 2013). Er werden al verschillende studies gedaan om fysiologische kenmerken van ASS te onderzoeken om het onderliggende mechanisme bloot te leggen. Bij veel van deze studies werd er gezocht naar een zogenaamde potentiële biomarker. Biomarkers die reeds bestudeerd werden zijn: neurotransmitters, opgeloste stoffen in de urine, hormonale en immunologische biomarkers, hersenconnectiviteit, gelaatsabnormaliteiten, oogcontact, communicatiemogelijkheden, cognitieve mogelijkheden en taal (Fakhoury, 2015). Verder werd ook de pupildiameter bestudeerd bij personen met

ASS als een mogelijke biomarker. De grootte van de pupil blijkt niet enkel te veranderen onder invloed van licht (pupil lichtreflex), maar ook bij blootstelling aan niet-visuele stimuli, tijdens cognitieve belasting en verwerking van emoties. Personen met ASS hebben een andere verwerking van sociale prikkels, maar ook bij niet-sociale stimuli is er een verschil vast te stellen in de pupildiameter (Laeng, Sirois, & Gredeback, 2012). De pupillometriestudies met zowel sociale als niet-sociale stimuli hebben uiteenlopende resultaten. In de studie van Anderson e.a. (2006) en Martineau e.a. (2011) vertoont de groep met kinderen met ASS een significante kleinere pupildiameter tijdens het kijken naar gezichten in vergelijking met de groep met typisch ontwikkelende kinderen. Terwijl de groep met ASS én de controlegroep in de studie van Sepeta e.a. (2012) een grotere pupilrespons tonen bij het zien van een gezicht dat hen direct aankijkt. In de studie van Anderson e.a. (2006) wordt er geen significant verschil gevonden in pupildiameter als reactie op niet-gezichtsstimuli tussen de groep met ASS en de controlegroep. Terwijl er in de studie van Blaser, Eglington, Carter, & Kaldy (2014) een grotere fasische pupildiameter wordt gezien in de groep met ASS in vergelijking met de controlegroep tijdens een niet-sociale taak.

Reeds op een leeftijd van 12 maanden hebben kinderen sociale vaardigheden zoals joint attention verworven (Scaife & Bruner, 1975 geciteerd in Gustafsson, Brisson, Beaulieu, Mainville, Mailloux, & Sirois, 2015). Dit is het vermogen tot gedeelde aandacht van twee personen voor een object. Van deze vaardigheid werd in de huidige studie gebruik gemaakt door middel van videofragmenten waarbij een persoon haar blik richtte op een al dan niet aanwezig object. Naast verwarring te creëren door middel van het object, werd dit ook gedaan aan de hand van de ogen van de persoon, die open of gesloten waren. Op die manier bevatte de taak zowel een sociale als cognitieve component. Acht verschillende condities werden getoond aan de hand van het object dat aan- of afwezig was, de ogen die open of gesloten waren en de richting naar waar het hoofd van de persoon draaide, rechts of links.

Zoals eerder beschreven is het belangrijk dat ASS vroeg gedetecteerd wordt. Om die reden is het doel van de huidige studie te onderzoeken of pupillometrie kan bijdragen aan een detectie van ASS bij kinderen jonger dan twee jaar. Hiervoor werden volgende onderzoeksvragen opgesteld: 1) "Is er een verschil waar te nemen in pupildiameter bij jonge kinderen tijdens een joint attention taak naargelang verschillende condities?" 2) "Is er een verschil waar te nemen in pupildiameter tijdens een joint attention taak bij jonge kinderen

met meer autistische kenmerken in vergelijking met kinderen met minder autistische kenmerken?”.

Gebaseerd op de bevindingen van Erstenyuk, Swanson, & Siller (2014) en Gustafsson e.a. (2015) wordt verwacht dat jonge kinderen tijdens het kijken naar een joint attention taak een grotere pupildiameter vertonen in alle condities waarbij de ogen gesloten zijn en in alle condities waarbij de objecten afwezig zijn ten opzichte van de overige condities (ogen open/objecten aanwezig). Verwacht wordt dat er een verschil is in de pupildiameter tussen kinderen met meer autistische kenmerken en kinderen met minder autistische kenmerken in alle condities waarbij de ogen gesloten zijn en in alle condities waarbij de objecten afwezig zijn ten opzichte van de overige condities (ogen open/object aanwezig) (Erstenyuk e.a., 2014).



## 2 Methode

### 2.1 Participanten

Aan dit onderzoek over pupillometrie tijdens een joint attention taak hebben 24 jongens en 30 meisjes tussen 12 en 23 maanden oud (*gem.* = 17.06; *SD* = 3.423 ) deelgenomen. De 54 kinderen werden gerekruteerd in het kinderdagverblijf 'Ukkies' te Hasselt (België). De ouders van de kinderen ondertekenden een informed consent om hun goedkeuring te geven. Het onderzoek werd goedgekeurd door de commissie medische ethiek van UHasselt en UZLeuven, B322201215699.

Het merendeel van de kinderen had geen medisch aandoening (94.4%) en een normaal geboortegewicht (2500-3999 gram) (90.7%). Slechts twee kinderen waren prematuur (<37 weken) geboren. Acht moeders (14.8%) hadden een gecompliceerde zwangerschap. Geen enkel kind had reeds een diagnose van ASS. In de nabije familie van één kind was ASS aanwezig. Niemand had een gehoorprobleem en slechts één kind had een abnormaal gezichtsvermogen.

De kinderen werden ingedeeld in twee leeftijdsgroepen (12-15m en 16-23m) volgens de vragenlijsten die gebruikt werden. Voor de jonge leeftijdsgroep werd de First Year Inventory (FYI) gebruikt en voor de oudere leeftijdsgroep de Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT). In de bespreking van de resultaten werden beide leeftijdsgroepen verder onderverdeeld in kinderen met meer kenmerken van ASS en kinderen met minder kenmerken van ASS.

In tabel 1 wordt er een uitgebreide beschrijving van alle participanten in totaal, per leeftijdsgroep en volgens ASS kenmerken weergegeven.

**Tabel 1** Beschrijving participanten in totaal, per leeftijdsgroep: 12-15m, 16-23m en volgens ASS kenmerken.

Leeftijd	Geslacht		Probleemloze zwangerschap	Vroegeboorte	Normaal geboortegewicht	Medische aandoeningen	Medicatie of behandeling	Normaal gezichtsvermogen	Normaal gehoor	Autisme in nabije familie	
	gem. (SD)	n (%)									n (%)
		♂	♀								
<b>Totaal</b>	17.06 (3.423)	24 (44.4)	30 (55.6)	46 (85.2)	2 (3.7)	49 (90.7)	3 (5.6)	5 (9.3)	53 (98.1)	54 (100)	1 (1.9)
<b>(n=54)</b>											
<b>12-15m</b>	13.45 (1.234)	8 (40)	12 (60)	18 (90)	2 (10)	18 (90)	2 (10)	1 (5)	19 (95)	20 (100)	0 (0)
<b>(n=20)</b>											
<b>&gt; ASS</b>	13.25 (1.282)	1 (12.5)	7 (87.5)	7 (87)	2 (25)	6 (75)	1 (12.5)	0 (0)	7 (87.5)	8 (100)	0 (0)
<b>FYI</b>											
<b>(n=8)</b>											
<b>16-23m</b>	19.18 (2.329)	16 (47.1)	18 (52.9)	28 (82.4)	0 (0)	31 (91.2)	1 (2.9)	4 (11.8)	34 (100)	34 (100)	1 (2.9)
<b>(n=34)</b>											
<b>&gt; ASS</b>	18.20 (2.950)	2 (40)	3 (60)	4 (80)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	5 (100)	5 (100)	0 (0)
<b>M-CHAT</b>											
<b>(n=5)</b>											

**Note** ASS = autismespectrumstoornissen; > ASS FYI = kinderen met meer ASS kenmerken volgens de FYI; > ASS M-CHAT = kinderen met meer ASS kenmerken volgens de M-CHAT.

## 2.2 Vragenlijsten over ASS risicofactoren

Twee vragenlijsten werden gebruikt om de deelnemende kinderen te screenen op kenmerken van ASS. De First Year Inventory (FYI) werd gebruikt voor kinderen tussen 12-15m en de Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) voor kinderen tussen 16-23m.

### First Year Inventory (FYI)

De 'First Year Inventory' (Version 2.0, Baranek, Watson, Crais, & Reznick, 2003 – Versie 2.0-Nederlandse vertaling, Meirsschaut, Dereu, Warreyn & Roeyers, 2006) is een vragenlijst die door ouders ingevuld wordt, bestaande uit 63 items. Het wordt gebruikt bij kinderen rond de

leeftijd van 12 maanden als screeningsinstrument voor autismespectrumstoornissen. De vragenlijst is gebaseerd op gedragingen die zouden kunnen suggereren dat een kind een risico op autismespectrumstoornissen heeft.

De vragen zijn ingedeeld in twee brede domeinen – sociale-communicatie en sensorische-regulatiefuncties. Beide domeinen kunnen opgesplitst worden in acht delen: sociale oriëntatie en receptieve communicatie, sociaal-affectief engagement, imitatie, expressieve communicatie, sensorische verwerking, reactiviteit en herhaald gedrag.

De antwoordmogelijkheden zijn verschillend overheen de vragen. De eerste 46 items kunnen beantwoord worden met een 4-punts Likertschaal: 'soms', 'vaak', 'zelden' of 'nooit'. Item 47 tot item 60 zijn meerkeuzevragen bestaande uit drie of vier antwoordmogelijkheden waarbij ouders het antwoord moeten aanduiden dat hun kind het best beschrijft. Item 61 heeft vier antwoordmogelijkheden. De risicoberekening gebeurt volgens risicopunten (0-1-2) bij elke vraag met een eindscore tussen nul en 50. Hoe hoger de eindscore, hoe groter het risico voor een diagnose van autismespectrumstoornissen. De Cronbach's alpha van de FYI in dit onderzoek bedraagt  $\alpha=0.803$ , wat wil zeggen dat de test een hoge betrouwbaarheid heeft ( $\alpha>0.8$ ).

In de huidige studie is de FYI gebruikt voor de jongere kinderen tussen 12 en 15 maanden die deelgenomen hebben. Van elk kind in deze leeftijdsgroep ( $n=20$ ) werd de vragenlijst ingevuld door een van de ouders. Wanneer kinderen boven het gemiddelde ( $gem.=7,4$ ) scoorden, werden ze geïnccludeerd in de groep van kinderen met meer ASS kenmerken.

#### *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)*

De 'Modified Checklist for Autism in Toddlers' (M-CHAT; Robins, Fein, & Barton, 1999) is een vragenlijst voor ouders die bestaat uit 23 ja-nee vragen. De M-CHAT is gebaseerd op de 'Checklist for Autism in Toddlers' (CHAT) die gedragingen en de verworven ontwikkelingsmijlpalen van kinderen nagaat om tekenen van autismespectrumstoornissen te helpen identificeren op een leeftijd van 18 maanden.

Het doel van de M-CHAT is om meer kinderen met ASS en een breder leeftijdsbereik dan de CHAT te identificeren. De vragenlijst is valide voor screening van kinderen tussen 16 en 30 maanden oud. De M-CHAT bestaat uit de negen vragen van de CHAT en bijkomende items gebaseerd op symptomen die aanwezig kunnen zijn bij jonge kinderen met ASS. Items over bijvoorbeeld sociale interactie (vb. oogcontact), joint attention (vb. wijzen), motoriek (vb.

wandelen) zijn opgenomen in de vragenlijst. Kinderen zouden moeten worden doorverwezen naar een specialist voor een diagnostische evaluatie van ASS als het kind een score behaalt die anders is dan men zou verwachten bij een typisch ontwikkelend kind op meer dan drie items in totaal of op twee van de zes doorslaggevende items (item 2, 7, 9, 13, 14 en 15: zie tabel 2). De Cronbach's alpha bedraagt  $\alpha=0.677$ , dit wil zeggen dat de test een iets mindere betrouwbaarheid heeft ( $0.5 < \alpha < 0.7$ ).

The M-CHAT werd in de huidige studie gebruikt voor kinderen vanaf 16 maanden tot en met 23 maanden. De vragenlijst werd voor elk kind in deze leeftijdsgroep ( $n=34$ ) ingevuld door één van hun ouders.

**Tabel 2** Doorslaggevende items M-CHAT

Item	Vraag
Item 2	Interesse in andere kinderen
Item 7	Gebruikt wijsvinger om iets te vragen
Item 9	Brengt object om iets te tonen
Item 13	Imiteert (vb. gezicht nadoen)
Item 14	Reageert op naam
Item 15	Kijkt als je wijst naar speelgoed in de kamer

### 2.3 Procedure

De pupildiameter van de kinderen werd gemeten door middel van de Tobii T120 Eye Tracker (Tobii Technology AB, 2012). Dit gebeurde aan een frequentie van 120 metingen per seconde. Gedurende het hele fragment werd de pupildiameter van beide ogen gemeten en werd er gecorrigeerd voor de baselinemeting. Dit is de pupilmeting op het moment waarop de persoon verscheen in het videofragment. Dit meetinstrument werd eerder ook al gebruikt in studies met personen met ASS. (Blaser e.a., 2014; Nuske, Vivanti, & Dissanayake, 2014). Een groot voordeel van het meetinstrument is dat het niet-invasief is. Hierdoor kan het kind vrij bewegen met het hoofd en lichaam (Erstenyuk e.a., 2014).

Het onderzoek vond plaats in een prikkelarme ruimte waar ook de ouder/verzorgers van het kind aanwezig was. Het kind werd in een autostoeltje geplaatst tegenover de 17" TFT monitor waarop verschillende videofragmenten (zie 2.4 Stimuli) werden afgespeeld. De

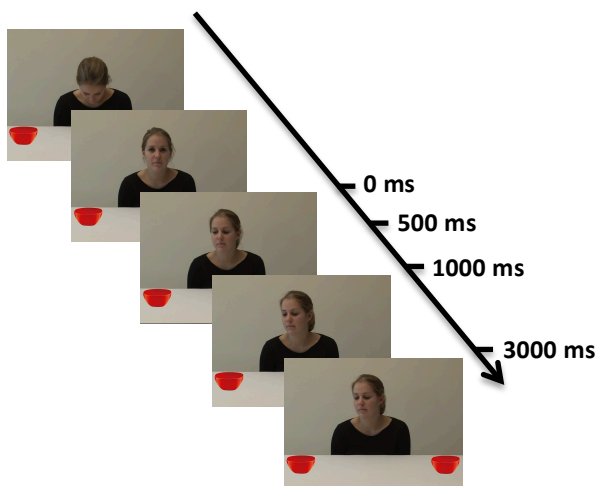


afstand tussen het kind en de monitor bedroeg 65 cm. Alvorens de videofragmenten getoond werden, vond er een kalibratiefase plaats. Tijdens deze fase werd de aandacht van het kind achtereenvolgens naar de vier hoeken en het midden van het scherm getrokken aan de hand van animatiefiguren. Er werden geen instructies gegeven tijdens de taak, tenzij het kind niet naar het scherm keek. In dit geval wees de verzorger naar het scherm en gaf de instructie om te kijken.

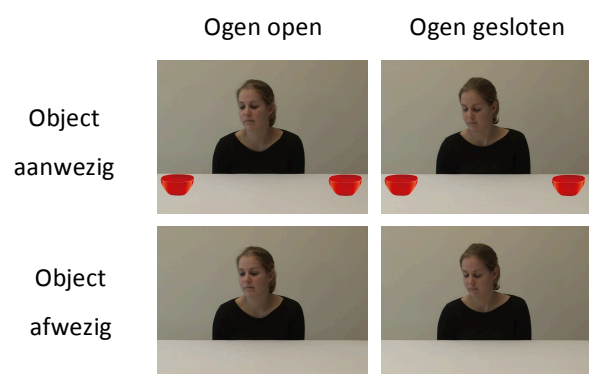
## 2.4 Stimuli

De stimuli bestonden uit acht verschillende videofragmenten die voor elke participant volgens een gerandomiseerde volgorde werden afgespeeld. In elk videofragment was er persoon te zien die aan een tafel zat waarop al dan niet twee doelobjecten stonden. Het eerste moment richtte de persoon haar blik naar voor, waardoor het leek dat ze oogcontact maakte met het kind. Vervolgens draaide ze haar hoofd naar links of rechts (0-500ms, 500-1000ms). Hierbij keek ze naar één van de objecten of de plaats waar het object stond. De persoon bleef een tijd lang naar het object kijken (1000-3000ms). Figuur 1 toont de opbouw van een videofragment.

In totaal werden er aan elk kind acht verschillende condities getoond (figuur 2) met als variabelen: ogen open of gesloten en object aanwezig of afwezig, waarbij de persoon elke conditie het hoofd een keer naar links draaide en een keer naar rechts draaide.



**Figuur 1** Opeenvolging van stimuli die gegeven werden in de conditie ogen-open-object-aanwezig waarbij het hoofd naar rechts gedraaid werd per tijdseenheid.



**Figuur 2** Momentopnames uit de vier verschillende condities waarbij het hoofd naar rechts gedraaid werd: ogen-open-object-aanwezig, ogen-gesloten-object-aanwezig, ogen-open-object-afwezig, ogen-gesloten-object-afwezig.

## 2.5 Statistische analyse

Voor de statistische verwerking van de data werd gebruik gemaakt van SPSS (versie 22). Er werd gecontroleerd op outliers (*gem.  $\pm 3 SD$* ) en de assumpties voor een parametrische toets werden nagegaan. Een t-toets werd gebruikt om te detecteren of er een significant verschil was tussen de pupildiameter bij het naar links en naar rechts kijken van de persoon in het videofragment. Om de vooropgestelde onderzoeksvragen te onderzoeken werd gebruik gemaakt van mixed anova voor herhaalde metingen. Dit gebeurde zowel voor het volledige videofragment als voor elk interval apart. Om de pupilreacties op de verschillende stimuli in het videofragment apart te kunnen analyseren, werden de analyses uitgevoerd in intervallen van 500 ms. De pupilreactie op een stimulus vindt niet gelijktijdig plaats met die stimuli, maar is vertraagd. De piekdiameter vindt plaats na gemiddeld 1200 ms na het optreden van de stimulus (Gagl, Hawelka, & Hutzler, 2011; van der Meer e.a., 2010 geciteerd in Erstenyuk e.a., 2014). Tijdens de interpretaties van de resultaten werd hier rekening mee gehouden.

Er werd aan de hand van mixed anova gekeken naar de invloed van de variabelen ogen en object op de pupildiameter, waarbij er gecontroleerd werd voor de invloed van leeftijd en geslacht. Daarnaast werd de invloed van leeftijd, geslacht en FYI onderzocht bij de jongere leeftijdsgroep en de invloed van leeftijd, geslacht en M-CHAT bij de oudere leeftijdsgroep. Alvorens de analyse uit te voeren werd er gekeken naar een mogelijke invloed van volgende factoren: medische aandoening, medicatie of behandeling, geboortegewicht, vroeggeboorte, gecompliceerde zwangerschap, ASS in nabije familie en abnormaal gezichtsvermogen.

Een significant effect werd bevonden bij een p-waarde kleiner dan 0.05.

### 3 Resultaten

In totaal werden in het onderzoek 53 kinderen geïnccludeerd. Er werd één meisje geëxcludeerd met als reden dat ze een ontwikkelingsachterstand had, maar niet noodzakelijk een ontwikkelingsstoornis. Met betrekking tot de pupilmetingen werden er geen outliers gevonden.

Uit de t-toets bleek geen significant verschil in pupildiameter ( $p>0.05$ ) tussen wanneer de persoon in het videofragment naar links of naar rechts keek. Daarom werd er een gemiddelde pupildiameter berekend van de pupilmetingen tijdens het kijken naar links en rechts en deze gemiddelde pupildiameter werd gebruikt tijdens verdere analyses.

De factoren medische aandoening, medicatie of behandeling, vroeggeboorte, gecompliceerde zwangerschap, ASS in nabije familie en gezichtsvermogen hadden geen significante invloed op de resultaten. Enkel voor de factor geboortegewicht werd een kleine significante invloed op de pupildiameter gevonden.

In figuur 3, 4 en 6 wordt de gemiddelde pupildiameter per interval van alle kinderen (fig. 3), de jongere kinderen (FYI) (fig. 4) en de oudere kinderen (M-CHAT) (fig. 6) weergegeven van elke conditie over de intervallen.

#### 3.1 Het verband tussen de toestand van de ogen, de aanwezigheid van object en de pupildiameter

##### *Gehele procedure*

De variabelen ogen, leeftijd en geslacht hadden geen significant hoofdeffect ( $p>0.05$ ).

De variabele object had een significant hoofdeffect ( $F(1,24)=6.097$ ,  $p=0.021$ ) op de pupildiameter. Er werd een grotere pupildiameter vastgesteld wanneer het object afwezig was.

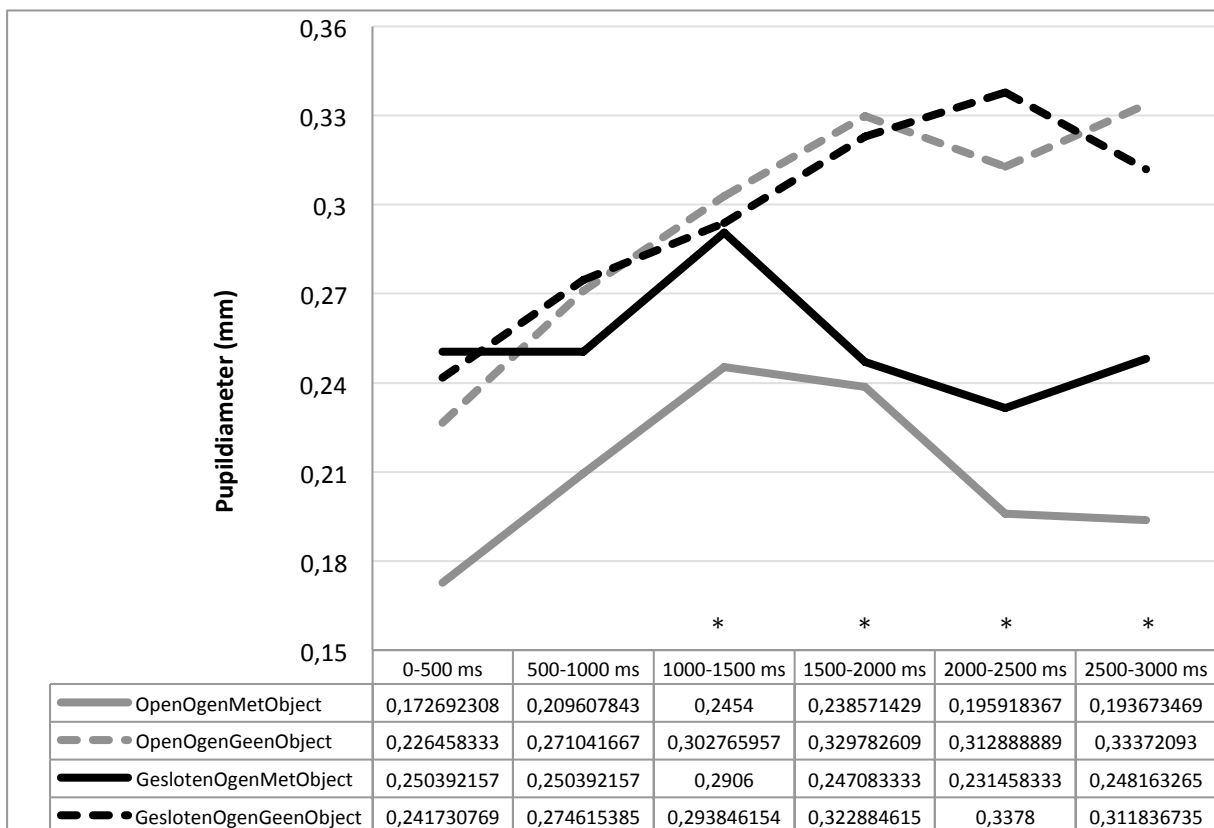
Er werd een significante interactie gevonden tussen ogen en object ( $F(1,24)=6.097$ ,  $p=0.021$ ). Wanneer de ogen open waren, werd een grotere pupildiameter gezien wanneer het object afwezig was. Wanneer de ogen gesloten waren, was er geen verschil in pupildiameter tussen de condities met aan- of afwezigheid van het object.

### Intervallen

Een significant hoofdeffect werd gevonden voor de variabele object in de intervallen [1500-2000] ( $F(1,18)=6.689$ ,  $p=0.019$ ), [2000-2500] ( $F(1,17)=20.591$ ,  $p=0.000$ ) en [2500-3000] ( $F(1,16)=15.405$ ,  $p=0.001$ ). In deze intervallen werd een grotere pupildiameter vastgesteld wanneer het object afwezig was.

Een significante interactie werd gevonden tussen object en leeftijd in interval [1000-1500] ( $F(10,21)=2.892$ ,  $p=0.019$ ) en interval [1500-2000] ( $F(10,18)=3.304$ ,  $p=0.013$ ). Jonge kinderen ( $\leq 15m$ ) vertoonden een kleinere pupildiameter wanneer het object afwezig was, in vergelijking met oudere kinderen die dan een grotere pupildiameter vertoonden.

In interval [1500-2000] werd een significante interactie gevonden tussen object en geslacht ( $F(1,18)=5.105$ ,  $p=0.036$ ). Meisjes vertoonden een grotere pupildiameter wanneer het object afwezig was, terwijl het verschil in pupildiameter bij jongens tussen aan-of afwezigheid van het object minder opvallend was. Wanneer het object aanwezig was, vertoonden jongens een grotere pupildiameter dan meisjes. Meisjes vertoonden een grotere diameter dan jongens wanneer het object afwezig was.



**Figuur 3** Grafiek gemiddelde pupildiameters in mm van alle kinderen over de intervallen in de vier verschillende condities. **Note** \* = significant hoofdeffect of interactie in het interval.

### 3.2 Het verband tussen ASS risicofactoren (FYI) en de pupildiameter

#### *Gehele procedure*

Er waren geen significante hoofdeffecten op de pupildiameter ( $p > 0.05$ ).

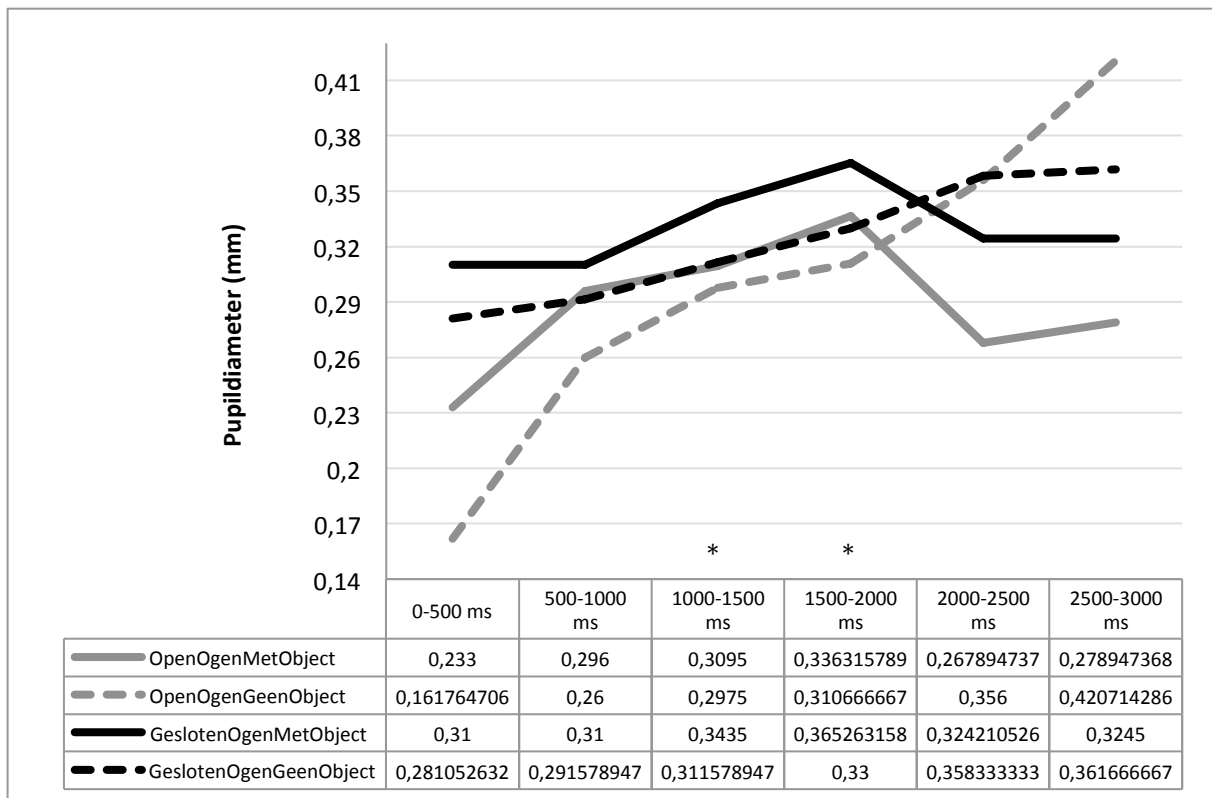
De interacties tussen object en FYI ( $F(1,6)=15.247$ ,  $p=0.008$ ) en tussen ogen, object en FYI ( $F(1,6)=15.247$ ,  $p=0.008$ ) werden significant bevonden.

In de interactie tussen object en FYI werd een grotere pupildiameter gezien bij kinderen met een hogere score op de FYI wanneer het object afwezig was in vergelijking met aanwezigheid van het object. Kinderen die lager scoorden op de FYI vertoonden een kleinere pupildiameter wanneer het object afwezig was in vergelijking met wanneer het aanwezig was. Bij aanwezigheid van het object vertoonden kinderen met een lagere score op de FYI een grotere pupildiameter dan kinderen met een hogere score. Bij afwezigheid van het object werd het omgekeerde gezien.

De interactie tussen ogen, object en FYI suggereert dat er geen verschil was tussen aan- of afwezigheid van het object bij gesloten ogen, zowel bij kinderen die laag scoorden op de FYI als bij kinderen die hoog scoorden. Wanneer de ogen geopend waren, vertoonden kinderen met een hogere score op de FYI een grotere pupildiameter wanneer het object afwezig was in vergelijking met aanwezigheid van het object. Dit was omgekeerd bij kinderen met een lagere score op de FYI wanneer de ogen geopend waren. De kinderen die hoger scoorden op de FYI vertoonden een grotere pupildiameter wanneer de ogen geopend waren en het object afwezig was in vergelijking met wanneer het object aanwezig was. Kinderen die lager scoorden vertoonden in deze conditie een kleinere pupildiameter.

#### *Intervallen*

In de intervallen [1000-1500] ( $F(1,6)=5.960$ ,  $p=0.050$ ) en [1500-2000] ( $F(1,4)=7.241$ ,  $p=0.055$ ) werd een trendsignificant hoofdeffect gevonden van de variabele object. In deze intervallen werd een grotere pupildiameter vastgesteld wanneer het object aanwezig was. Er werd geen significant hoofdeffect gevonden van de variabele FYI ( $p > 0.05$ ).



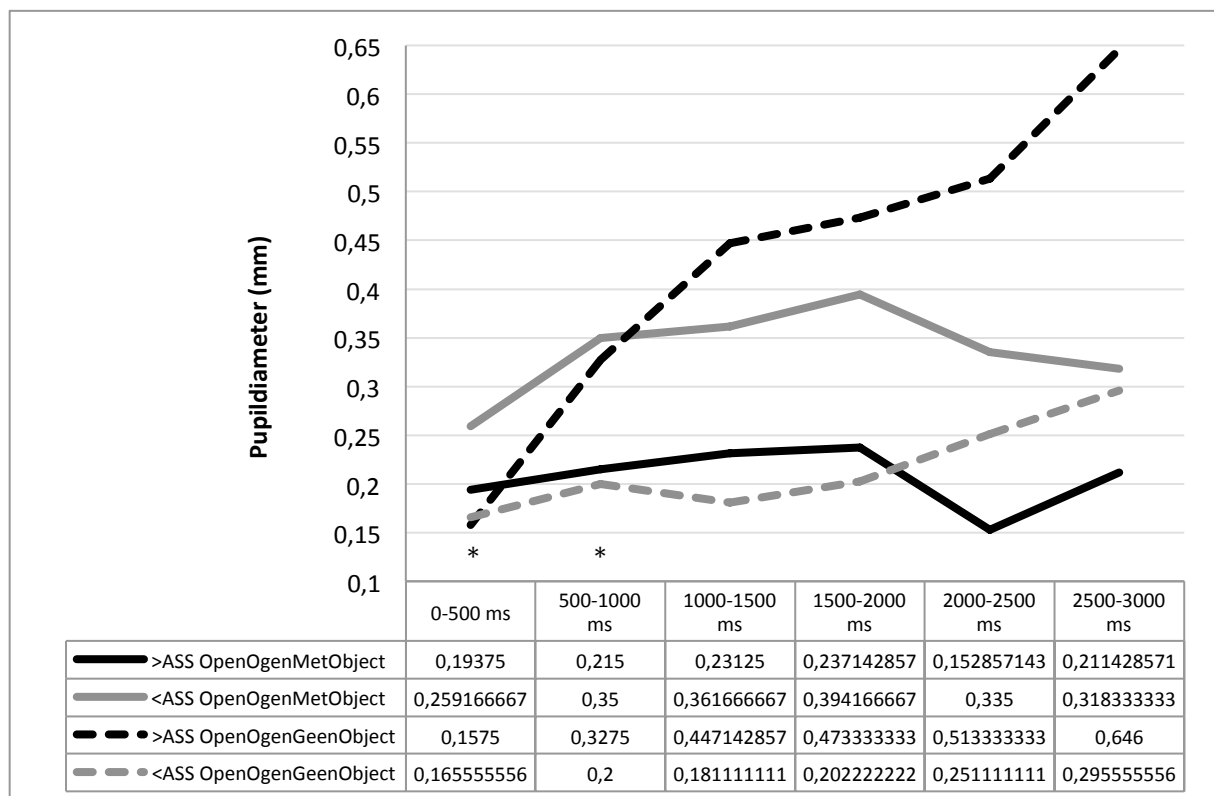
**Figuur 4** Grafiek gemiddelde pupildiameters in mm van de jonge leeftijdsgroep (12-15m) over de intervallen in de vier verschillende condities. **Note** \* = trendsignificant hoofdeffect van object in het interval.

In figuur 5 wordt de gemiddelde pupildiameter per interval van de kinderen met meer ASS kenmerken en van kinderen met minder ASS kenmerken, vastgesteld aan de hand van de FYI, weergegeven van de condities waarin de ogen geopend zijn en de objecten aan-/afwezig zijn over de intervallen.

De interactie tussen ogen, object en FYI was significant in interval [0-500] ( $F(1,6)=9.418$ ,  $p=0.022$ ) en trendsignificant in interval [500-1000] ( $F(1,6)= 5.814$ ,  $p=0.052$ ). In deze intervallen werd gezien dat de kinderen die hoger scoorden op de FYI een grotere pupildiameter vertoonden wanneer de ogen geopend waren en het object afwezig was in vergelijking met wanneer het object aanwezig was. De kinderen die lager scoorden vertoonden in deze conditie een kleinere pupildiameter. De kinderen met een lagere score op de FYI vertoonden een kleinere pupildiameter wanneer de ogen gesloten waren en het object afwezig was in vergelijking met wanneer het object aanwezig was. Bij kinderen met een hogere score op de FYI was dit verschil niet zo duidelijk. Wanneer het object aanwezig was, was de pupildiameter groter bij kinderen die lager scoorden op de FYI in vergelijking met kinderen die hoger scoorden, zowel bij open als gesloten ogen. Wanneer het object

afwezig was, werd het omgekeerde gezien, namelijk een grotere pupildiameter bij kinderen met een hogere score op de FYI.

In interval [500-1000] werd een significante interactie tussen object en FYI ( $F(1,6)=8.543$ ,  $p=0.027$ ) gevonden. Hier werd een grotere pupildiameter gezien bij kinderen met een hogere score op de FYI wanneer het object afwezig was in vergelijking met aanwezigheid van het object, terwijl kinderen met een lagere score op de FYI een kleinere pupildiameter vertoonden. Bij aanwezigheid van het object vertoonden kinderen met een lagere score op de FYI een grotere pupildiameter in vergelijking met kinderen met een hogere score. Wanneer het object afwezig was, werd het omgekeerde gezien.



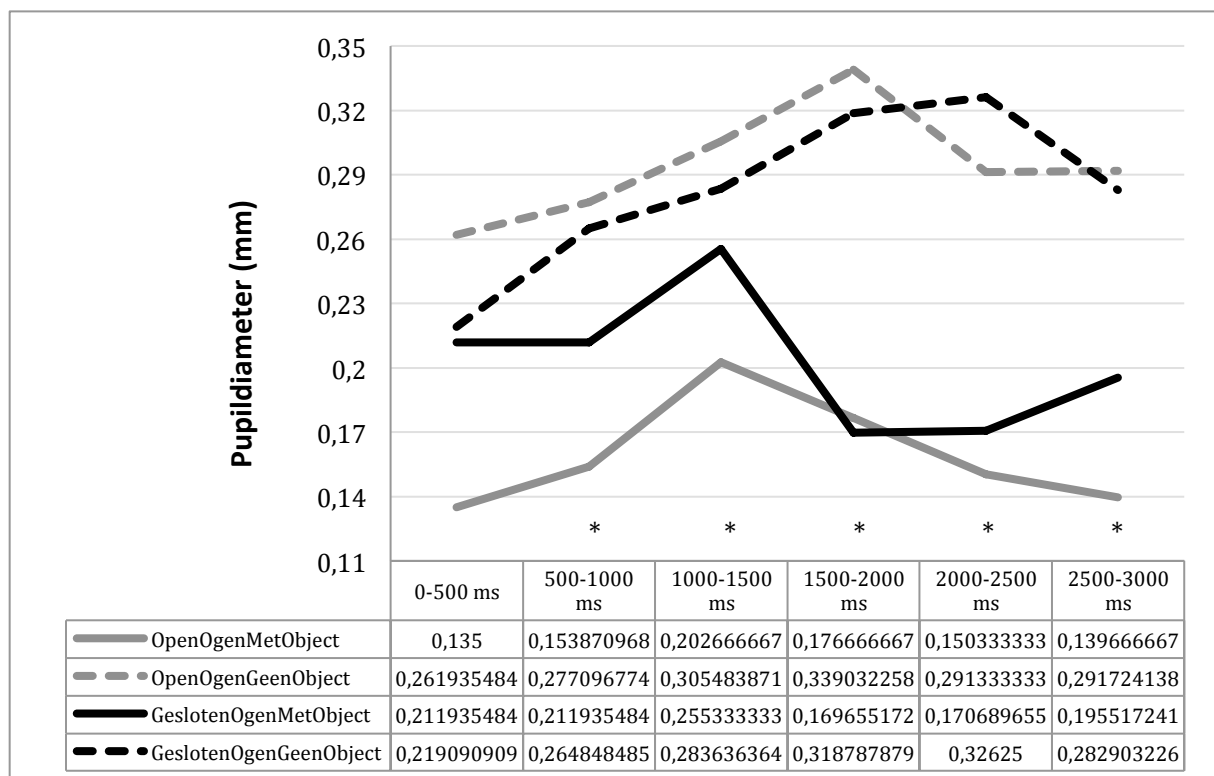
**Figuur 5** Grafiek gemiddelde pupildiameters in mm van kinderen met meer ASS kenmerken (>ASS) en kinderen met minder ASS kenmerken (<ASS), volgens de FYI, over de intervallen in de condities waarin de ogen geopend zijn en de objecten aanwezig en afwezig zijn. **Note** \* = (trend)significante interactie met ASS kenmerken in interval.

### 3.3 Het verband tussen ASS risicofactoren (M-CHAT) en de pupildiameter

#### Gehele procedure

De variabele object had een significant hoofdeffect ( $F(1,13)=11.779$ ,  $p=0.004$ ) op de pupildiameter. Een grotere pupildiameter werd vastgesteld wanneer het object afwezig was. Er werd geen significant hoofdeffect gevonden van de variabele M-CHAT ( $p>0.05$ ).

Een significante interactie werd gevonden tussen ogen en object ( $F(1,13)=11.779$ ,  $p=0.004$ ). Een grotere pupildiameter werd gezien wanneer de ogen open zijn en het object afwezig was. Wanneer de ogen gesloten waren, werd geen verschil in pupildiameter gevonden wanneer het object aan- of afwezig was. Bij aanwezigheid van het object werd een grotere pupildiameter gezien bij gesloten ogen dan wanneer ze open waren. Wanneer het object afwezig was, werd een grotere pupildiameter gezien bij open ogen dan wanneer ze gesloten waren.



**Figuur 6** Grafiek gemiddelde pupildiameters in mm van de oudere leeftijdsgroep (16-23m) over de intervallen in de vier verschillende condities. **Note** \* = significant hoofdeffect van object in het interval.



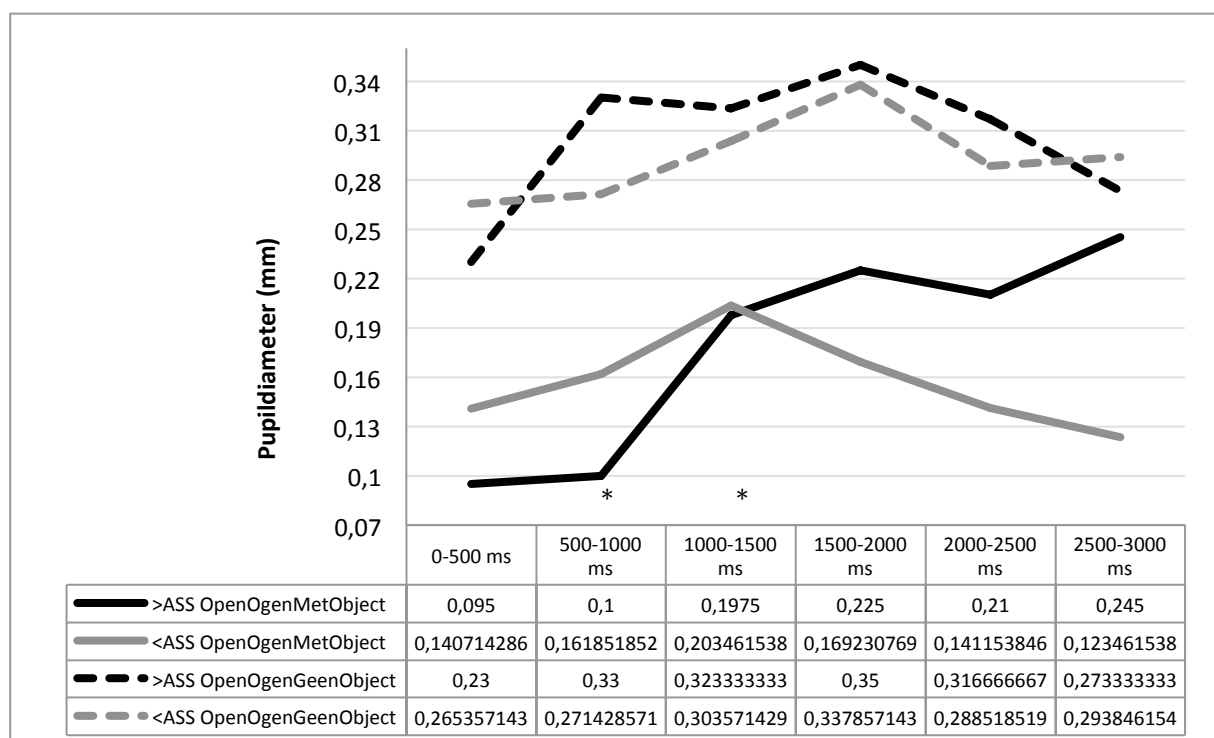
## Intervallen

Een hoofdeffect van de M-CHAT werd vastgesteld in intervallen [0-500], [500-1000], [1000-1500], [1500-2000], maar dit was niet significant ( $p < 0.05$ ).

In alle intervallen, uitgezonderd [0-500], werd een significant hoofdeffect ( $p > 0.05$ ) gevonden van de variabele object op de pupildiameter, waarbij een grotere pupildiameter werd vastgesteld wanneer het object afwezig was.

In figuur 7 wordt de gemiddelde pupildiameter per interval van de kinderen met een risico op ASS en van kinderen zonder risico op ASS, vastgesteld aan de hand van de M-CHAT, weergegeven van de condities waarin de ogen geopend zijn en de objecten aan-/afwezig zijn over de intervallen.

De interactie tussen object en M-CHAT ( $F(1,13)=5.893$ ,  $p=0.030$ ) werd significant bevonden in interval [500-1000]. Zowel kinderen met als zonder risico op ASS vertoonden een grotere pupildiameter wanneer het object afwezig was. Bij aanwezigheid van het object werd een grotere pupildiameter gezien bij kinderen zonder risico op ASS vergeleken met de kinderen die een risico op ASS hadden. Bij afwezigheid van het object werd een grotere pupildiameter gezien bij de kinderen met een risico op ASS, vergeleken met de kinderen die geen risico op ASS hadden.



**Figuur 7** Grafiek gemiddelde pupildiameters in mm van kinderen met een risico op ASS (>ASS) en kinderen zonder risico op ASS (<ASS), volgens de M-CHAT, over de intervallen in de condities waarin de ogen geopend zijn en de objecten aanwezig en afwezig zijn. **Note** \* = significante interactie met ASS kenmerken in interval.

In interval [1000-1500] werd een significante interactie gevonden tussen ogen en M-CHAT ( $F(1,12)=6.413, p=0.026$ ). Kinderen met een risico op ASS hadden een grotere pupildiameter wanneer de ogen gesloten waren in vergelijking met wanneer ze geopend waren. Bij kinderen die geen risico op ASS hadden, werd het omgekeerde gezien, namelijk een kleinere pupildiameter. Wanneer de ogen geopend waren, werd er een grotere pupildiameter gezien bij kinderen zonder een risico op ASS in vergelijking met kinderen die wel een risico hadden. Het omgekeerde werd gezien wanneer de ogen gesloten waren.

## 4 Discussie

Tegenwoordig worden pupilmetingen in veel domeinen gebruikt en in het bijzonder om aspecten van cognitieve en emotionele informatieverwerking beter te begrijpen (Graur & Siegle, 2013). In de huidige studie werd pupillometrie gebruikt om te onderzoeken 1) of de pupildiameter bij jonge kinderen verschillend is tijdens een joint attention taak naargelang verschillende condities en 2) of de pupildiameter van kinderen met meer autistische kenmerken verschillend is dan die van kinderen met minder autistische kenmerken tijdens een joint attention taak. Het achterliggend doel was om te achterhalen of pupillometrie kan bijdragen aan de vroege detectie van ASS.

Om de eerste onderzoeksvraag te beantwoorden, werd er in de eerste analyse gekeken naar de pupildiameter tijdens de verschillende condities. De invloed van het object (aan- of afwezig) en de ogen (open/gesloten) werd hierbij onderzocht, waarnaast gecontroleerd werd voor leeftijd en geslacht.

Over de gehele procedure wordt er opgemerkt dat de kinderen geen verschil leken te maken in de aan- of afwezigheid van het object, wanneer de ogen gesloten waren. In deze situaties lijkt het gesloten zijn van de ogen een belangrijke invloed te hebben op de pupildiameter, terwijl hier echter geen hoofdeffect voor werd gevonden. Dit zou verklaard kunnen worden doordat de interactie tussen ogen en object sterk genoeg was om een pupilreactie uit te lokken, maar dat de invloed van de variabele ogen alleen niet voldoende was. De variabele object had echter wel een zodanig grote invloed dat er een pupilreactie uitgelokt kon worden zonder de invloed van andere variabelen. Opmerkelijk is dat de condities waarin de ogen gesloten zijn en de objecten afwezig zijn een grotere invloed hadden dan de condities met de ogen open en de objecten aanwezig. Dit zou verklaard kunnen worden doordat kinderen deze condities als verwarrend beschouwen.

Wanneer er gekeken wordt naar de pupildiameter tijdens de intervallen, werd er vanaf het moment dat het hoofd begon te draaien totdat de persoon de blik richtte op het al dan niet aanwezige object, een grotere pupildiameter waargenomen bij oudere kinderen wanneer het object afwezig was. Deze pupilreactie zou erop kunnen wijzen dat de kinderen deze conditie als 'fout' beschouwen, omdat deze niet voldeed aan hun verwachtingen. Deze resultaten sluiten aan bij de bevindingen van Gustafsson e.a. (2015) . Doordat deze reactie

enkel voorkwam bij oudere kinderen, kan er gesuggereerd worden dat joint-attention bij hen reeds beter ontwikkeld is. Dit wordt ook beschreven in de studie van Mundy e.a. (2007). Het richten van de blik op het object en er naar blijven kijken lokte een grotere pupildiameter uit wanneer het object afwezig was. In de studies van Erstenyuk e.a. (2014) en Gustafsson e.a. (2015) wordt ook een grotere pupildilatatie gevonden in de conditie waar er verwarring gecreëerd werd aan de hand van het object.

In de tweede onderzoeksvraag werd het verband tussen kenmerken van ASS en de pupildiameter onderzocht.

In een eerste analyse werden de jongere kinderen onderzocht waarbij de FYI gebruikt werd om de ASS risicofactoren te beoordelen.

In de studie van Erstenyuk e.a. (2014) wordt een kleinere pupildiameter gevonden bij kinderen met meer ASS kenmerken in de verwarrende conditie aan de hand van object in vergelijking met kinderen met minder ASS kenmerken. Dit is tegenstrijdig met de resultaten in het huidige onderzoek gekeken over de gehele procedure. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in de deze analyse zeer jonge kinderen onderzocht werden die mogelijk een andere cognitieve verwerking hebben dan oudere kinderen.

Op het moment dat het hoofd begon te draaien totdat de persoon de blik richtte op het al dan niet aanwezige object werd een grotere pupilreactie uitgelokt bij kinderen met meer kenmerken van ASS wanneer het object afwezig was in vergelijking met kinderen die meer kenmerken hadden. Dit komt overeen met de bevinding over de gehele procedure en is tegenstrijdig met de studie van Erstenyuk e.a. (2014). Een mogelijke verklaring hiervoor wordt hierboven weergegeven.

Kleinere pupildiameters werden gevonden wanneer het object afwezig was, op het moment dat het hoofd begon te draaien totdat de persoon de blik richtte op het al dan niet aanwezige object. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat leeftijd ook hier een belangrijke rol heeft, aangezien in deze studie de FYI voor de jongere kinderen gebruikt werd. Wanneer de pupildiameter kleiner wordt, kan dit wijzen op een grotere cognitieve verwerking dan de persoon aankan (Granholm & Verney, 2004 geciteerd in Graur & Siegle, 2013).

Voor de oudere kinderen werd er gebruik gemaakt van de M-CHAT om de ASS risicofactoren te beoordelen. In een tweede analyse werd er dan ook een verband gezocht tussen de M-CHAT en de pupildiameter.

Zowel over de gehele procedure als in de intervallen werd een significant hoofdeffect gevonden van de variabele object met een grotere pupildiameter wanneer het object afwezig was. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de M-CHAT gebruikt werd voor oudere kinderen, waardoor deze bevinding aansluit bij de bevindingen omtrent de eerste onderzoeksvraag, namelijk dat joint-attention beter ontwikkeld is bij oudere kinderen.

Op het moment dat de persoon oogcontact maakte, werd er een grotere pupildiameter uitgelokt bij kinderen met een risico op ASS vergeleken met kinderen die geen risico hadden, wanneer er verwarring gecreëerd werd aan de hand van het object. Dit sluit aan bij de bevindingen uit de analyse met de FYI en is dus tegenstrijdig met de resultaten uit Erstenyuk e.a. (2014).

Wanneer er verwarring gecreëerd werd aan de hand van de variabele ogen, werd er ook een grotere pupildiameter gezien bij kinderen die een risico hebben op ASS. Verwarrende condities lijken een grotere invloed te hebben op de pupildiameter van personen met meer kenmerken van ASS.

In geen enkele analyse werd een hoofdeffect gevonden van zowel de FYI als de M-CHAT. Dit is tegenstrijdig met de resultaten uit de studie van Erstenyuk e.a. (2014) waar wel een significante associatie wordt gevonden met autistische kenmerken op de pupilrespons in de verwarrende conditie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de analyses betreffende de autistische kenmerken opgedeeld waren in FYI en M-CHAT.

Zoals hierboven beschreven werden er wel significante interacties gevonden met de variabele FYI of M-CHAT. Opvallend is dat deze interacties voornamelijk waargenomen werden in de eerste helft van het videofragment. Dit wekt de suggestie op dat kinderen met meer kenmerken van ASS anders reageerden op een sociale stimulus, namelijk wanneer een persoon hen aankeek.

Een opvallende bevinding binnen de analyses met de FYI en de M-CHAT is dat wanneer de ogen gesloten waren, er vaak geen duidelijk verschil in pupildiameter gevonden werd, wanneer het object aan- of afwezig was, zowel over de gehele procedure als over de intervallen. Hieruit kan gesuggereerd worden dat wanneer er verwarring gecreëerd werd

aan de hand van de ogen, de kinderen minder aandacht besteedden aan het object. De variabele ogen had echter nergens een hoofdeffect op de pupildiameter.

Een eerste sterk punt van deze studie is dat de onderzoekers geblindeerd waren waardoor de objectiviteit van de resultaten vergroot wordt. De procedure die vooropgesteld was, was gestandaardiseerd. Dit had als voordeel dat de videofragmenten aan elk kind op dezelfde manier werden aangeboden en dat de pupilmetingen op dezelfde manier gebeurden. De inclusie van zeer jonge kinderen is een sterkte omwille van het achterliggend idee van het onderzoek, namelijk de vroege detectie van ASS. Deze studie onderscheidt zich van andere door het gebruik van een joint attention taak met een cognitieve component door middel van de verwarrende condities (object afwezig/ogen gesloten). Er is nog niet veel onderzoek gedaan naar de invloed van joint attention in combinatie met een cognitieve taak op de pupildiameter. Meestal werd er gebruik gemaakt van sociale stimuli. Een voordeel van het gebruik van een joint attention taak is dat joint attention reeds bij zeer jonge kinderen aanwezig is (Scaife & Bruner, 1975 geciteerd in Gustafsson e.a., 2015). Tijdens de videofragmenten werd er geen rekening gehouden met de lichtintensiteit. Dit zou mogelijk een pupilvernauwing als invloed kunnen hebben (Nystrom, Gredeback, Bolte, Falck-Ytter, & team, 2015). Echter werden er in de videofragmenten van het huidige onderzoek geen lichtflitsen gebruikt, waardoor deze invloed hier mogelijk veel minder groot is. Weinig kinderen vertoonden veel kenmerken van ASS. Voor de jongere (FYI) en oudere (M-CHAT) kinderen werden niet dezelfde vragenlijsten gebruikt om de autistische kenmerken te bevragen. De risicoanalyse gebeurde dus op een verschillende manier, waardoor de statische analyse van autistische kenmerken gesplitst moest worden volgens FYI en M-CHAT. Hierdoor kon geen algemeen beeld gevormd worden van het effect van de autistische kenmerken. Door de FYI en de M-CHAT te gebruiken, gebeurde de identificatie van ASS kenmerken wel meer gedetailleerd en per leeftijd.

Uit deze studie kunnen we afleiden dat er wel een invloed is van ASS kenmerken, maar het is niet geweten of deze invloed sterk genoeg om te kunnen besluiten dat pupillometrie kan bijdragen aan een vroege detectie van ASS. Hiervoor is nog verder wetenschappelijk onderzoek nodig. Naast een grotere onderzoeksgroep van jonge kinderen is het ook nodig om kinderen te includeren die reeds kenmerken van ASS vertonen en/of kinderen waarvan

geweten is dat ze een hoger risico op ASS hebben, met name broers/zussen van kinderen met ASS (Ozonoff e.a., 2011) en/of prematuur geboren kinderen (Goldin & Matson, 2015). Een verbetering van de huidige studie zou kunnen inhouden dat er ook gekeken wordt naar de plaats van eerste fixatie. Kinderen met meer ASS kenmerken worden verwacht slechter te scoren op het volgen van de blikrichting (Vivanti, Trembath, & Dissanayake, 2014).

Uit het huidige onderzoek kan geconcludeerd worden dat zowel de variabele ogen als object een invloed hebben op de pupildiameter tijdens een joint-attention taak bij jonge kinderen. De invloed van object heeft een grotere invloed dan de variabele ogen. Opmerkelijk is dat de condities waarin verwarring gecreëerd wordt de grootste pupilreacties uitlokken bij jonge kinderen.

Er is een verschil in pupildiameter bij kinderen met meer ASS kenmerken in vergelijking met kinderen die minder ASS kenmerken hebben. In de condities waarbij verwarring gecreëerd wordt aan de hand van het object, wordt een grotere pupildiameter vastgesteld bij kinderen met meer ASS kenmerken, enkel in combinatie met andere variabelen. Hierbij is het belangrijk te vermelden dat er geen hoofdeffect van ASS kenmerken gevonden werd.

Verder onderzoek is nodig om deze bevindingen vast te stellen, alsook om te bepalen of pupillometrie kan bijdragen aan een vroege identificatie van ASS.





## 5 Referentielijst

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.
- Anderson, C. J., Colombo, J., & Jill Shaddy, D. (2006). Visual scanning and pupillary responses in young children with Autism Spectrum Disorder. *J Clin Exp Neuropsychol*, 28(7), 1238-1256.
- Anderson, C. J., Colombo, J., & Unruh, K. E. (2013). Pupil and salivary indicators of autonomic dysfunction in autism spectrum disorder. *Dev Psychobiol*, 55(5), 465-482.
- Blaser, E., Eglington, L., Carter, A. S., & Kaldy, Z. (2014). Pupillometry reveals a mechanism for the Autism Spectrum Disorder (ASD) advantage in visual tasks. *Sci Rep*, 4, 4301.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcin, C., e.a. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*, 5(3), 160-179.
- Erstenyuk, V., Swanson, M. R., & Siller, M. (2014). Pupillary responses during a joint attention task are associated with nonverbal cognitive abilities and sub-clinical symptoms of autism. *Res Autism Spectr Disord*, 8(6), 644-653.
- Fakhoury, M. (2015). Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci*, 43, 70-77.
- Goldin, R. L., & Matson, J. L. (2015). Premature birth as a risk factor for autism spectrum disorder: Brief report. *Dev Neurorehabil*, 1-4.
- Graur, S., & Siegle, G. (2013). Pupillary Motility: Bringing Neuroscience to the Psychiatry Clinic of the Future. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(8).
- Gustafsson, E., Brisson, J., Beaulieu, C., Mainville, M., Mailloux, D., & Sirois, S. (2015). How do infants recognize joint attention? *Infant Behav Dev*, 40, 64-72.
- Laeng, B., Sirois, S., & Gredeback, G. (2012). Pupillometry: A Window to the Preconscious? *Perspect Psychol Sci*, 7(1), 18-27.
- Lord, C., & Bishop, S. L. (2015). - Recent Advances in Autism Research as Reflected in DSM-5 Criteria for Autism. - *Annu Rev Clin Psychol*. 2015 Mar 28(11), 53-70.
- Martineau, J., Hernandez, N., Hiebel, L., Roche, L., Metzger, A., & Bonnet-Brilhault, F. (2011). Can pupil size and pupil responses during visual scanning contribute to the diagnosis of autism spectrum disorder in children? *J Psychiatr Res*, 45(8), 1077-1082.
- Mundy, P., Block, J., Delgado, C., Pomares, Y., Van Hecke, A. V., & Parlade, M. V. (2007). Individual differences and the development of joint attention in infancy. *Child Dev*, 78(3), 938-954.
- Nuske, H. J., Vivanti, G., & Dissanayake, C. (2014). Brief report: evidence for normative resting-state physiology in autism. *J Autism Dev Disord*, 44(8), 2057-2063.
- Nystrom, P., Gredeback, G., Bolte, S., Falck-Ytter, T., & team, E. (2015). Hypersensitive pupillary light reflex in infants at risk for autism. *Mol Autism*, 6, 10.
- Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., e.a. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 128(3), e488-495.
- Sacrey, L. A., Bennett, J. A., & Zwaigenbaum, L. (2015). Early Infant Development and Intervention for Autism Spectrum Disorder. *J Child Neurol*, 30(14), 1921-1929.

- Sepeta, L., Tsuchiya, N., Davies, M. S., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2012). Abnormal social reward processing in autism as indexed by pupillary responses to happy faces. *J Neurodev Disord*, 4(1), 17.
- Vivanti, G., Trembath, D., & Dissanayake, C. (2014). Atypical monitoring and responsiveness to goal-directed gaze in autism spectrum disorder. *Exp Brain Res*, 232(2), 695-701.

## **Auteursrechtelijke overeenkomst**

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

**Pupilmetingen tijdens een joint attention taak bij jonge kinderen**

Richting: **master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen**

Jaar: **2016**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

**Geerits, Nele**

**Vansonhoven, Elke**

Datum: **21/01/2016**