

Progressie van hersenschade bij migraine.

Gepubliceerd: 11-10-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

In de huidige studie willen we progressie van hersenlesies en de daarmee samenhangende achteruitgang in hersenfunctie aantonen in migraineurs vs. vergelijkbare niet-migraineurs uit de algemene bevolking. Hiertoe hebben we de volgende doelstellingen: 1...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30636

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hersenschade bij migraine

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

migraine

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Combinatie geldstromen o.b.v. NWO VICI subsidie (prof. Ferrari; LUMC); en aangevraagde subsidie (Nederlands Hartstichting; waardoor ook het uitgangsonderzoek in 1999/2000 werd gesubsidieerd; thans bevindt deze aanvraag zich in de hoor-/wederhoor fase. Tevens is een subsidie aangevraagd bij de "National Institutes of Health" (VS) t.b.v. deze studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cerebrale infarcten, cerebrale ischemie, cerebrovasculaire stroonissen, MRI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

A Evaluatie van progressie van hersenlesies

- Herscannen van de CAMERA 1 studiepopulatie (n=435) met dezelfde MRI scanners om de progressie vast te stellen;
- Vaststellen van de progressie van hersenlesies door middel van het aantonen van een toename van de hoeveelheid lesies in reeds aangedane patiënten ofwel het vaststellen van nieuw aangedane patiënten;

B Evaluatie van de bijdrage van andere factoren in de oorzaak van hersenlesies in migraineurs

- Het relateren van migrainekenmerken aan het verschil in hoeveelheid lesies
- Evalueren van de aanwezigheid van een PFO door middel van transcraniële doppler (TCD) en het relateren van deze gegevens aan witte stof afwijkingen en infarcten.

C Evaluatie van functionele consequenties

- Testen van cerebellaire functie door middel van een body sway test (BST) en het relateren van deze gegevens aan MRI afwijkingen;
- Testen van cognitieve functie met een cognitieve testbatterij die identiek is aan CAMERA 1; de resultaten zullen worden vergeleken met de baseline

testresultaten.

Verschillen tussen de migraineurs en de controles zullen onderzocht worden met behulp van een χ^2 -toets, een ongepaarde t toets en one way analyses of variance. Volume van witte stof lesies (WMLs) en het aantal infarcten zullen zowel cross-sectioneel als longitudinaal geanalyseerd worden. Cross-sectionele analyses zullen zich concentreren op de prevalentie van deelnemers met een hoge WML-load (gelijk aan de criteria in CAMERA 1) en de op het aantal (posterior circulation) infarcten dat aanwezig is. Longitudinale analyses zullen zich richten op de progressie van lesies (=primary endpoint): ofwel een toename in aantal en/of totale volume aan WMLs, en/of toename in de grootte van bestaande infarcten en/of de aanwezigheid van nieuwe infarcten samen. Progressie van hersenlesies over een periode van 7 jaar in relatie met de diagnose migraine en migrainekenmerken, zullen getest worden met behulp van multivariate modellen, waarin gecorrigeerd zal worden voor relevante confounders. Deze follow-up data zal geanalyseerd worden door gebruik te maken van zowel logistische regressie als regressie gebaseerd op een Cox proportional hazard model. Confounders zullen in de uiteindelijke modellen ingevoerd worden. Analyses van de PFO metingen zijn categorisch. Multi-variate logistische regressie, gecorrigeerd voor confounders, zal gebruikt worden voor de analyse van de relatie tussen de aanwezigheid van een PFO en migraine, MRI-bevindingen en een combinatie hiervan. Alle parameters van de cerebellaire functietesten zijn continu en zullen geanalyseerd worden in relatie tot migraine en de aanwezigheid van cerebellaire lesies. Resultaten van de cognitieve testen zullen zowel

cross-sectioneel als longitudinaal geanalyseerd worden in relatie met migrainekenmerken en/of hersenlesies. Voor zowel de cerebellaire functietesten als de cognitieve testresultaten zullen de analyses gebaseerd zijn op lineaire regressie na het verzekeren van een normale verdeling ervan.

Statistische analyses zullen uitgevoerd worden met de nieuwste versie van SPSS statistical software (SPSS Inc, Chicago, Ill). In deze studie, bij aanname van het hebben van 100 controles en 100 cases met migraine met aura en 15% van de controles hebben een aanwijzing voor lesie progressie, hebben we 90% power (alpha 5%) om een significante risico ratio vast te stellen van 2.0.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Migraine is een vaak voorkomende aandoening die gekenmerkt wordt door hoofdpijnaanvallen die gepaard gaan met misselijkheid, braken, overgevoeligheid voor licht en geluid, en een algeheel onwelbevinden. Bij ca. 20% gaat dit vergezeld van auraverschijnselen, bijv. gezichtsveldstoornissen (zoals het zien van sterretjes) of gevoelsstoornissen (zoals het voelen van prikkelingen). Migraine komt bij meer dan 10% van de volwassenen voor. Lang is aangenomen dat migraine een onschuldige aandoening is, zonder lange termijn consequenties. Sommige studies suggereerden echter wel een verhoogd risico op het ontstaan van o.a. herseninfarcten bij migraine, maar het bewijs hiervoor was dun. In 2000 is echter het CAMERA-project gestart door onze studiegroep en hierin is eenduidig met behulp van MRI aangetoond dat bij migrainepatiënten uit de algemene populatie sprake is van een belangrijk verhoogd risico op herseninfarcten en witte stof afwijkingen. Voor patiënten met een hoger aantal aanvallen geldt een hoger risico. Dit laatste suggereert een direct verband tussen een migraineaanval en het ontstaan van hersenschade. De precieze wijze waarop hersenschade bij migraine ontstaat is niet duidelijk, maar het is

waarschijnlijk dat verminderde doorbloeding van (delen van) de hersenen tijdens een migraine aanval de oorzaak is. Hierbij kan ook een patent foramen ovale (PFO) een rol spelen. Resultaten van enkele studies wijzen er bovendien op dat mogelijk bepaalde hersenfuncties (o.a. de coördinatie door de kleine hersenen) bij mensen met migraine slechter zijn.

Om vast te stellen of herhaaldelijke migraineaanvallen werkelijk samenhangen met hersenstructuur en -functie is een unbiased, population-based, longitudinale follow-up studie nodig, waarin binnen hetzelfde cohort als zes jaar geleden gekeken wordt naar de aanwezigheid van, de verandering in en de ernst van migrainekenmerken, MRI hersenlesies and hersenfunctie.

Hypothese

We stellen dat migraineaanvallen samenhangen met progressieve hersenschade en verslechterde hersenfunctie als een gevolg van herhaaldelijke cerebrale ischemie tijdens de aanvallen.

We voorspellen dat migraineurs, en dan in het bijzonder degene met aura en een hoge aanvalsfrequentie, een toename in hersenlesies zullen laten zien en een verslechterde hersenfunctie, vergeleken met controles en vergeleken met dezelfde onderzoeken van zeven jaar geleden.

Doel van het onderzoek

In de huidige studie willen we progressie van hersenlesies en de daarmee samenhangende achteruitgang in hersenfunctie aantonen in migraineurs vs. vergelijkbare niet-migraineurs uit de algemene bevolking.

Hiertoe hebben we de volgende doelstellingen:

- 1) Het meten van progressie van hersenlesies van migraineurs en controles over de periode van de afgelopen zeven jaar;
- 2) Het vaststellen van een relatie tussen veranderingen in de hoeveelheid hersenlesies en specifieke migrainekenmerken (met name aura, aanvalsfrequentie, gebruik van migraine medicatie) en de aanwezigheid van een PFO;
- 3) Het testen van de cerebellaire en cognitieve functie en het relateren van deze bevindingen aan MRI afwijkingen en migrainekenmerken.

Onderzoeksopzet

CAMERA 2 zal een population-based, longitudinaal follow-up onderzoek zijn. Alle deelnemers zullen dezelfde onderzoeken ondergaan als tijdens CAMERA 1. Dit bestaat uit een gestructureerd telefonisch interview, MRI van de hersenen, standaard lichamelijk en neurologisch onderzoek en cognitieve tests. Dit zal een 7 jaar follow-up opleveren van dezelfde onderzoekspopulatie. Hieraan zullen

toegevoegd worden: een transcraniële doppler (TCD) en cerebellaire functietesten. Alle onderzoeken zijn ongevaarlijk en zullen met dezelfde methoden en voorzorgsmaatregelen uitgevoerd worden als een standaard medisch onderzoek en zullen gesuperviseerd worden door een arts.

In meer detail zullen de deelnemers meedoen aan:

- een telefonisch interview met vragen over de algemene gezondheid, vroegere en/of huidige ziekten en risicofactoren voor hersenziekten en (voor de migraineurs) aanvullende vragen over hun migraine, waarbij het focus zal liggen op de verschillen vergeleken met 7 jaar geleden. We zullen nagaan of controles in de afgelopen jaren migraineaanvallen gehad hebben. Er zal een gedetailleerde anamnese afgenomen worden over de migrainekenmerken en de aanvalsfrequentie;
- herscannen van de hersenen door middel van dezelfde 1.5T MRI scanner in Maastricht (ACS-NT; Philips Medical Systems, Best, Nederland) en dezelfde 1.0T MRI scanner in Doetinchem (Magnetom Harmony, Siemens AG, Erlangen, Duitsland);
- TCD, in samenwerking met Prof. dr. W.H. Mess, TCD-expert (neurophysiology, AZM, Maastricht) om vast te stellen of er een rechts-links-shunt aanwezig is;
- Cognitieve testen, uitgevoerd onder leiding van getrainde medisch studenten in samenwerking met Prof. dr. H. Middelkoop (klinische neuropsychologie, LUMC, Leiden). Dezelfde testbatterij als in CAMERA 1 zal gebruikt worden (15 woorden geheugentest, Stroop test, word fluency test, letter digit substitution test, peg-board test, depressieschaal en MMSE). Met deze testbatterij zullen lange- en korte termijngeheugen, concept shifting, psychomotore snelheid, planning, ruimtelijk inzicht, motoriek en depressieve klachten getest worden;
- Cerebellaire functietesten, in samenwerking met prof.dr. C. de Zeeuw (Neuroscience Institute, EMC Rotterdam) en dr. B. Bloem (Medical director, Parkinson Center Nijmegen) om verschillende cerebellaire functies te vergelijken tussen migraineurs en non-migraineurs. De resultaten van deze test geven ons informatie over de functionele gevolgen van evt. schade aan het cerebellum.

Inschatting van belasting en risico

Alle potentiële deelnemers zullen na het ontvangen van de uitnodiging na twee weken door de studiecoördinator gebeld worden met de vraag of ze willen meedoen. Er is dan mogelijkheid tot het stellen van vragen voor besloten wordt tot deelname.

Nadat een deelnemer instemt met deelname en informed consent getekend heeft, zal er een afspraak gemaakt worden voor een telefonisch interview van ongeveer 20 minuten.

1-3 Weken na dit interview volgt een éénmalig bezoek aan het onderzoekscentrum. Dit bezoek zal maximaal 3 uur duren en omvat de boven genoemde studieonderdelen, die alle onschadelijk zijn.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC Leiden
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers aan het CAMERA I onderzoek
Mannen en vrouwen
Leeftijd tussen 40 en 70 jaar
Positief antwoord in informed consent 1999-2000
Cases: Diagnose migraine met aura of migraine zonder aura
Controls: Volledig screennegatief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Wilsonbekwaamheid
MRI-contra-indicatie
Bekende claustrofobische aanleg
Onmogelijkheid *informed consent* te geven

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2007
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL12850.058.07