

Effect van de BDNF Val66Met gerelateerde morphologische verschillen in het brein op transcallosale connectiviteit

Gepubliceerd: 28-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het huidige project bestudeert transcallosale connectiviteit en geleiding door het toepassen van individuele pulsen van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) op een lage intensiteit, terwijl de geïnduceerde hersenpotentialen in de contralaterale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32916

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BDNF gerelateerde verschillen in transcallosale connectiviteit

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

niet van toepassing

Aandoening

niet van toepassing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universiteit Nijmegen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BDNF, connectiviteit, geslacht, TMS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in transcallosale geleiding van de TMS puls, zowel in het tijds als amplitude domein, gerelateerd aan BDNF genotype en sekse.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is een veel voorkomend neurotrofine dat in het gehele brein tot uiting komt. Het reguleert cel overleving, proliferatie en synaps groei in het ontwikkelende brein, maar is ook een cruciaal element in het moduleren van synaptische veranderingen, zoals hippocampale long-term potentiation, belangrijk voor leren en adaptief gedrag. Genetische en omgevings factoren die BDNF activiteit beïnvloeden kunnen bijdragen aan structurele en functionele veranderingen van het brein. Connectiviteit en signaal geleiding worden in sterke mate beïnvloed door structure factoren en zijn op hun beurt weer van grote invloed op functionele aspecten van het brein.

Het huidige project richt zich op de effecten van BDNF genotype en sekse op ons brein. Studies naar de structurele en functionele karakteristieken van het brein zijn krachtige technieken in combinatie met genetica, omdat hersenstructuur en functie optreden als intermediaire fenotypes en dicht bij de invloed van genen liggen dan gedrag (of ziekte). Door het combineren van onderzoek naar hersenfunctie en genetica kunnen nieuwe inzichten worden verworven over de moleculaire mechanismen verantwoordelijk voor

hersen(dis)functie. Daarnaast kan zulk onderzoek bijdragen aan ons begrip van hersen-gen interacties in gezondheid en ziekte.

Voorgaand onderzoek toonde aan dat BDNF structurele connectiviteit in het volwassen brein beïnvloed, met name de connectiviteit tussen de hemisferen van de prefrontale cortex. Om de functionele consequenties van deze structurele verschillen te verkennen zijn wij van plan om de transcallosale geleiding door de genu van het corpus callosum te onderzoeken. Mogelijke verschillen in deze connectiviteit en geleiding in relatie tot BDNF genotype en sekse kunnen helpen te begrijpen waarom mannen met de het Met allel van de BDNF Val66Met polymorfisme een groter risico hebben op bepaalde neuropsychiatrische afwijkingen, waaronder depressie.

Doel van het onderzoek

Het huidige project bestudeert transcallosale connectiviteit en geleiding door het toepassen van individuele pulsen van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) op een lage intensiteit, terwijl de geïnduceerde hersenpotential in de contralaterale hemisfeer wordt gemeten met behulp van elektro-encefalografie (EEG).

Verwacht wordt dat individuele TMS pulsen verschillende elektrische responsen (zowel in het tijd als amplitude domein) opwekken in de contralaterale hemisfeer van de prefrontale cortex, afhankelijk van BDNF genotype en sekse, in overeenstemming met de structurele MRI resultaten.

Onderzoeksopzet

Om onze hypothese te testen, zullen we de transcallosale connectiviteit en geleiding meten in twee hersengebieden per proefpersoon: 1) De rechter laterale prefrontale cortex, gelegen direct boven de het gebied in de witte stof waar eerder BDNF en sekse gerelateerde structurele verschillen zijn gevonden. Dit gebied is via de genu van het corpus callosum verbonden met het homologe gebied in de contralaterale hemisfeer. 2) Een referentie gebied (de rechter primaire motor cortex), waar geen BDNF en sekse verschillen gevonden zijn en dat niet via de genu van het corpus callosum verbonden is. Aan dit experiment zullen zowel mannen als vrouwen deelnemen, ingedeeld in hun BDNF genotype. Elke proefpersoon zal een simpele attentie taak uitvoeren, waarbij hij of zij gevraagd wordt om te fixeren op een kruisje op een computerscherm. Op onvoorspelbare momenten zal zo nu en dan het kruisje iets naar links of rechts verschuiven, waarop de proefpersonen met respectievelijk een linker dan wel rechter knop moeten indrukken. Individuele TMS pulsen zullen op een lage intensiteit geleverd worden, onafhankelijk van de taak, met een gemiddelde inter-puls-interval van 8 seconden. In totaal zullen 240 pulsen worden geleverd in vier blokken, die ieder 8 minuten duren, gescheiden door korte pauzes.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De rechter prefrontale (test locatie) en primaire motor cortex (controle locatie) zullen gestimuleerd worden met een figuur-8 TMS spoel (Magstim Mono, Magstim co., Whitland, Dyfed, Verenigd Koninkrijk). De intensiteit en aard van de stimulatie is zo gekozen dat deze niet zal interfereren met cognitieve processen. We zullen alleen individuele TMS pulsen gebruiken om de transcallosale geleiding te bepalen. Daarom worden de TMS puls geleverd op een intensiteit onder de activatie drempel (op 80% van de motor-drempelwaarde). Proefpersonen zullen de TMS pulsen nauwelijks voelen en zullen alleen maar bewust worden van de pulsen door het zachte klikgeluid van de spoel tijdens stimulatie.

Inschatting van belasting en risico

In deze studie wordt TMS niet toegepast om te interfereren met cognitieve processen. We zullen alleen individuele TMS pulsen ("single pulse TMS") gebruiken om de transcallosale geleiding te bepalen. Daarom worden de TMS puls geleverd op een intensiteit onder de activatie drempel (op 80% van de motor-drempelwaarde). Op deze intensiteit zullen proefpersonen de TMS pulsen tijdens dit experiment nauwelijks voelen.

In tegenstelling tot single pulse TMS protocollen zoals voorgesteld hier, rapporteert de literatuur voor repetatieve TMS protocollen dat sommige proefpersonen een (milde) hoofdpijn, spierpijn en/of gevoelige hoofdhuid ontwikkelen na stimulatie. Serieuzere nadelige effecten in gezonde proefpersonen, zoals epileptische aanvallen, zijn gerapporteerd voor hoge intensiteit, hoge frequentie repetatieve TMS in incidentele gevallen in de jaren 90. In 1998 zijn er veiligheids richtlijnen opgesteld waarin de maximale duur, intensiteit en frequentie van repetatieve TMS zijn vastgelegd. In het huidige voorstel gebruiken we stimulatie parameters ruim onder de meest strikte veiligheids richtlijnen. Alle proefpersonen zullen voorgeselecteerd worden op relevante medische historie, drugs gebruik, trauma aan het hoofd, neurologische of psychiatrische aandoeningen, hartafwijkingen, pacemakers, medicinale pompen, antidepressiva, neuroepileptica, familiale geschiedenis van neurologische of psychiatrische afwijkingen en familiale geschiedenis van epilepsie. Alle proefpersonen zullen goed of gecorrigeerd zicht hebben. Alle proefpersonen zullen expliciet geïnformeerd worden dat ze hun deelname op elk moment kunnen stoppen zonder opgaaf van reden. Alle studies zullen worden uitgevoerd in samenspraak met een onafhankelijk arts (Prof. Dr. M.J. Zwarts, klinische neurologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud) voor de behandeling en nazorg van mogelijke nadelige medische effecten, waaronder een epileptische aanval. Voor aanvang van de studie zullen de proefpersonen een vragenlijst over hun medische geschiedenis invullen. Alle deelnemers en experimenten zullen bijgehouden worden in een TMS labboek waarin hun naam, datum van deelname en TMS protocol wordt genoteerd zodat de deelname van een potentiële proefpersoon in TMS experimenten over langere tijd bijgehouden kan worden door de TMS lab manager (M.A.M. Munneke). Dit labboek is alleen beschikbaar en in beheer van de TMS lab manager. Deze procedure is in overleg met de CMO (regio Arnhem-Nijmegen) vastgesteld bij een nascholingsmiddag op 12-05-2009.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universiteit Nijmegen

Kapittelweg 29
6525 EN
Nederland

Wetenschappelijk

Radboud Universiteit Nijmegen

Kapittelweg 29
6525 EN
Nederland

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)

Rechtshandig, met normale of gecorrigeerd tot normale visus, en geen achtergrond van neurologische of psychologische problematiek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Contraindicaties voor transcraniële magnetische stimulatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

(Verwachte) startdatum: 01-11-2009

Aantal proefpersonen: 80

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-12-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL29680.091.09