

cognitieve dysfuncties en beeldvormende technieken in mammacarcinoom en testiscarcinoom overlevenden

Gepubliceerd: 13-01-2011 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Uit eerdere studies zijn specifieke problemen op het gebied van executieve functies en geheugen naar voren gekomen. Samen met de aanwijzingen uit dierstudies over de mogelijke rol van verminderde neurogenese in de hippocampus en de veelbelovende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34365

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONNECT;Cognitie en het neurale netwerk: effecten van chemotherapie

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

cognitieve stoornissen, geheugen- en concentratieproblemen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (f)MRI, Chemotherapie, Cognitie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

MRI scans zullen worden uitgevoerd met een Philips Intera 3.0 Tesla scanner met een 8 kanaals Sense hoofdspoel.

MRI scan parameters:

1. 3-dimensionale T1 gewogen sequenties gevolgd door (geautomatiseerde) volumemetingen, als een globale aanduiding voor weefselschade.
2. FLAIR sequentie om de aanwezigheid en mate van demyelinisatie vast te stellen.
3. MR spectroscopie maakt het noninvasieve in vivo metingen van neurochemie in het brein mogelijk. Componenten die onderscheiden kunnen worden zijn N-acetylaspartaat (NAA), choline (Cho) en myo-inositol (MI). NAA wordt beschouwd als neuronale marker voor dichtheid en levensvatbaarheid van neuronen. Choline is een indicator van structurele integriteit van neuronen. MI reflecteert gliale bestanddelen.
4. Diffusion Tensor Imaging (DTI) zal worden gebruikt om de (dichtheid van) vezels te onderzoeken die deel uitmaken van goed gedefinieerde functionele netwerken en als zodanig een index verschaffen van schade aan witte stof. De uitkomstmaten zullen gebruikt worden om correlaties te onderzoeken met specifieke functionele afwijkingen.
5. Functionele MRI: EPI sequentie, 38 slices/2.5mm, 0.5mm slice gap, TR = 2.1,

axiale sequentie acquisitie. De hieronder genoemde, vaak gebruikte paradigma's, die executieve functies en geheugen meten, zullen gebruikt worden om veranderingen in blood oxygen level-dependent (BOLD) respons, een reflectie van neurale activiteit, te meten.

Tower of Londen taak: een taak die veel wordt gebruikt om executieve/planningsfuncties te meten en die robuuste activatie van de dorsolaterale prefrontale cortex oplevert.

Flanker taak: vorige studies door onze groep tonen consistent verslechterde prestaties op deze taak door patiënten behandeld met chemotherapie. Het voorziet in een manier om interferentie processen te onderzoeken. Activatie van de anterior cingulate cortex (een centrale structuur in het neurale circuit voor actie monitoring) wordt betrouwbaar geobserveerd tijdens deze taak.

Paired associates taak: een taak die impliciet geheugen meet. Zowel tijdens geheugenopslag als tijdens het ophalen van dit geheugen wordt robuuste activatie van de mediaal-temporaalkwab (m.n. de hippocampus) waargenomen.

Resting state: de proefpersonen wordt gevraagd stil te liggen, er is geen actieve (cognitieve) taak. Dit type scan geeft informatie over een aantal bekende netwerken in de hersenen en over het zogenaamde Default Mode Network, waarvan wordt gedacht dat het een weergave is van het basismetabolisme van de hersenen. Hartslag en ademhaling zullen tijdens deze scan worden gemeten om mee te nemen als regressors in de analyse van de scan, omdat uit onderzoek is

gebleken dat snelheid van ademhaling en hartslag gerelateerd is aan signaalveranderingen in de BOLD respons.

Secundaire uitkomstmaten

In aanvulling op de tests die worden afgenomen tijdens de MRI scans, zal bij patiënten ook een aantal neuropsychologische tests worden afgenomen voor de scanprocedure. Dit zijn een aantal klassieke neuropsychologische taken, die ook in eerdere neuropsychologische onderzoeken van het NKI-AVL zijn afgenomen: Hopkins Verbal Learning Test, Trail Making Test, Verbal Fluency Test, Digit Symbol Test, Wechsler Memory Scale, Fepsy Finger Tapping, Flanker task, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome - dierentuin-plattegrond, Digit span, Visual Reaction time task. Deze tests worden afgenomen om een beeld te krijgen van het cognitief functioneren van een patiënt.

De volgende gegevens zullen verzameld worden voor alle deelnemers: leeftijd, opleidingsniveau, rookgewoonten, alcoholconsumptie, body mass index, leeftijd van menopauze (indien van toepassing), soort menopauze (natuurlijk of kunstmatig, indien van toepassing), toepassing van hormoonsuppletie, psychologisch ongemak (Hopkins Symptom Checklist), huidige stemming (Profile Of Mood States), ziekte-specifieke kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), zelf-gerapporteerde cognitieve problemen (MOS questionnaire), zelf-gerapporteerde stress (Perceived Stress Scale), aanwezigheid van Post Traumatische Stress Stoornis (PTSS) (Trauma Questionnaire), lifetime depressie en PTSS (Compositie International Diagnostic Interview (CIDI)), zelf-gerapporteerde persoonslijkheidseigenschappen, zelf-gerapporteerde

medische geschiedenis en medicijngebruik. Voor alle patiënten zal de volgende aanvullende informatie worden verkregen via het medisch dossier: radiotherapie ja/nee, endocriene therapie ja/nee (indien van toepassing). Voor de patiënten die behandeld zullen worden met chemotherapie zal tevens het cytotoxisch regiment worden gerapporteerd.

Van verschillende genetische polymorphismen, zoals in het APOE-, BDNF- en COMT gen, wordt gedacht dat ze het risico van cognitieve problemen na chemotherapie verhogen. Door speeksel te analyseren zal gescreend worden voor deze polymorphismen. Verder zal cortisol gemeten worden in een plukje haar. Daardoor kan gekeken worden naar de invloed van chronische stress op cognitief functioneren na chemotherapie, in de periode tot aan 6 maanden daarvoor. Eerder studies hebben namelijk laten zien dat de hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) as is ontregeld in mammacarcinoompatiënten.

Van alle patiënten zal bloed worden verzameld om cytokines (IL1, IL6, TNF α) te kunnen analyseren. Deregulatie van deze cytokines zijn eerder in verband gebracht met neurotoxiciteit en cognitieve dysfuncties na chemotherapie. Ook zal er worden gekeken naar de hormoonlevels in het bloed bij de testiscarcinoompatiënten. In mannen wordt testosteron in verband gebracht met cognitie en eerdere studies laten zien dat chemotherapie een grotere kans geeft op lagere testosteronwaarden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De laatste jaren is de belangstelling voor cognitieve stoornissen na chemotherapie sterk toegenomen. Uit verschillende neuropsychologische studies is gebleken dat een deel van de patiënten na chemotherapie cognitieve problemen vertoont. Neurofysiologische onderzoeken hebben uitgewezen dat patiënten uit deze populatie ook afwijkingen op het EEG laten zien. Een recente studie door onze onderzoeksgroep leverde convergerende evidentie op voor het bestaan van neurocognitieve problemen. Dit bleek uit neuropsychologisch en neurofysiologisch onderzoek alsook uit zelfrapportage van patiënten tot vijf jaar na afloop van chemotherapie. Bovendien laten onze dierstudies een significante vermindering van de celproliferatie in de hippocampus zien bij ratten na eenmalige intervenueuze toediening van methotrexaat en andere cytostatica. Ondanks deze aanwijzingen voor lange-termijnschade aan het centraal zenuwstelsel die resulteren in aanhoudende cognitieve problemen, is ons inzicht in de aard van de cognitieve stoornissen en de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen nog beperkt. Een onlangs uitgevoerde pilotstudie door onze onderzoeksgroep heeft veelbelovende resultaten opgeleverd met betrekking tot veranderingen in structurele en functionele maten van het brein. Een crosssectionele studie in een grote onderzoekspopulatie is nodig om de lange termijn effecten aan te tonen van verschillende vormen van chemotherapie en de relatie te kunnen leggen tussen kanker, kankerbehandeling en de veranderingen in het brein.

Doel van het onderzoek

Uit eerdere studies zijn specifieke problemen op het gebied van executieve functies en geheugen naar voren gekomen. Samen met de aanwijzingen uit dierstudies over de mogelijke rol van verminderde neurogenese in de hippocampus en de veelbelovende bevindingen van onze pilotstudie vormt dit de rationale voor het opzetten van deze studie met als doel:

- Te onderzoeken wat de late effecten van chemotherapie zijn op neuropsychologische prestaties, en brein functie en structuur in patiënten die conventionele dosis chemotherapie ondergingen voor mammacarcinoom of testiscarcinoom. Dit wordt vergeleken met ziektespecifieke en gezonde controles.

Bij de mammacarcinoompatiënten zal ook onderzocht worden of er verschillen zijn in vrouwen die hoge dosis chemotherapie ondergingen (uit een pilot studie van onze groep (PTC07.0766)) en patiënten die standaard-dosis chemotherapie ondergingen (huidige studie). Verder worden er ook testiscarcinoompatiënten geïnccludeerd zodat onderzocht kan worden of cognitieve problemen na

chemotherapie ook bij andere vormen van chemotherapie voorkomen.

Onderzoeksopzet

Deze crossectionele studie is een samenwerking tussen de afdeling Psychosociaal onderzoek en Epidemiologie en de afdeling Neuro-oncologie van het NKI-AVL en de afdeling radiologie van het AMC. In deze studie zullen patiënten van het NKI-AvL, VU medisch centrum (VUmc), Daniel den Hoed Kliniek en Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) geincludeerd worden.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen eenmaal getest worden, deze testsessie duurt 3 uur en bestaat uit het afnemen van een haar- en speekselsample, een semi-gestructureerd interview, verschillende vragenlijsten, een oefensessie, en een MRI scan sessie van een uur. De helft van de scantijd is de proefpersoon actief bezig met taakuitvoering. De andere helft van de tijd worden MRI scans geacquireerd waarbij geen actieve bijdrage van de proefpersoon nodig is. De proefpersoon dient stil te liggen in de scanner wat soms als onaangenaam wordt ervaren. Bovendien maakt de scanner lawaai, wat effectief gereduceerd wordt door het gebruik van oordopjes en een koptelefoon. Als de standaard veiligheidsmaatregelen worden toegepast (bv. geen ferromagnetische objecten in de scannerruimte) bestaan er geen risico's voor de patiënt. Ruime ervaring met patiëntenpopulaties heeft aangetoond dat deze procedure aanvaardbaar is en niet als te belastend wordt ervaren. Onze eerder pilot studie (PTC07.07662) heeft al aangetoond dat deze procedure voor patiënten goed vol te houden is: zij voltooiden allemaal de meting. Deze studie is gelijkwaardig aan de pilot, behalve dat er ook testiscarcinoompatiënten zijn toegevoegd. Verder is een prospectieve studie van onze groep recentelijk goedgekeurd, die dezelfde metingen hanteert.

Tijdens deze testsessie zal ook een pluk haar verzameld worden om cortisol niveaus te kunnen meten. Tijdens interviews gaven patiënten aan geen specifieke bedenkingen te hebben bij deze meting. De pluk die wordt afgeknipt is erg klein en dit zal niet zichtbaar zijn. Speeksel samples zullen worden afgenomen om specifieke genetische polymorphismen, zoals in het APOE, BDNF en DOMT gen, te kunnen analyseren. Het gebruik van speeksel is een niet-invasieve en gemakkelijke manier om DNA te kunnen analyseren. Tot slot zal er bij de patiënten bloed worden afgenomen door een ervaren prikker, waardoor de belastbaarheid zo laag mogelijk wordt gehouden.

Er zal geen informatie over individuele resultaten en bevindingen (behalve incidentele MRI bevindingen, zoals gebruikelijk in het AMC) naar patiënten teruggekoppeld worden. Het onderzoek vindt plaats in het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam, omdat daar gebruikt kan worden gemaakt van fMRI technieken. Daarom worden reis- en parkeerkosten voor alle deelnemers vergoed. Verder krijgen zij een korte pauze tijdens de testdag waarin zij een door het onderzoek gesponsorde lunch kunnen nuttigen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

Alle groepen:

- voldoende beheersing van de nederlandse taal
- Leeftijd onder 70 jaar (zodat dezelfde neuropsychologische testbatterij gebruikt kan worden)
- Geschikt zijn voor een MRI scan sessie

Cross sectioneel gedeelte, experimentele groep:

- eerdere deelname aan de neuropsychologische study van onze onderzoeksgroep

- het hebben ondergaan van standaard dosis chemotherapie (FEC); Cross sectioneel gedeelte, controlegroep:
- eerdere deelname aan de neuropsychologische study van onze onderzoeksgroep
- geen behandeling met chemotherapie; Controlegroep:
- Gezonde subjecten dienen worden gematched voor leeftijd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Metastasen en/of recidief sinds het vorige neuropsychologisch onderzoek
- Geschiedenis van neurologische of psychiatrische aandoeningen die invloed kunnen hebben op cognitief functioneren
- Overmatig alcohol en drugsgebruik
- Conditie die MRI uitsluiten

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-03-2011
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	NL33374.031.10