

Effecten van de diepe hersenstimulatie op de bewegingen van de ogen

Gepubliceerd: 08-11-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire vraagstelling: Bestaat er een effect van DBS op ogenbewegingen? Secundaire vraagstelling: Bestaan er verschillende effecten van DBS op ogenbewegingen als men DBS op verschillende structuren in de hersenen toepast?

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Neurologische oogafwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36854

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DBS en oogbewegingen

Aandoening

- Neurologische oogafwijkingen

Synoniemen aandoening

oogbewegingsstoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diepe hersenstimulatie, Dystonie of Tourette-syndroom, essentiële Tremor,

oogbewegingen, ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) Saccades:

a) latencietijd: tijd tussen het begin van het doel (bij voorbeeld het lichtpunt) en het begin van de ogenbeweging

b) nauwkeurigheid / precisie van saccadische ogenbewegingen: laatste ogenpositie tegenover de laatste positie van het lichtpunt

2) Smooth pursuit:

max. snelheid van het oog tegenover de snelheid van het lichtpunt bij 0.2 hertz en 0.4 hertz

3) Staren, blik-houdende functies:

fixatie nystagmus terwijl naar voren, links, rechts, boven en onder te kijken

4) Hoofd-impuls-test:

max. snelheid van het oog tegenover max. snelheid van het hoofd in de tegenrichting

Secundaire uitkomstmaten

De hierboven vermelde parameters van een ondergroep zullen worden vergeleken met de parameters van een andere ondergroep (bij voorbeeld met de ziekte van Parkinson versus essentiële tremor, of ziekte van Parkinson versus dystonie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn verschillende zenuwstrengen in de hersenen die betrokken zijn bij de controle van ogenbewegingen. Ze zijn bij voorbeeld belangrijk om vlug van een object van interesse naar een ander te wisselen (bewuste ogenbewegingen, die abrupt tot stilstand komen en tussen objecten vlug heen en weer gaan: *saccades*), om langzaam bewegende objecten te volgen (gelijkmatig strevende beweging: *smooth pursuit*) of om een niet bewegend voorwerp gefocusserd te houden (staren: gaze).

De zenuwstrengen die belangrijk zijn voor ogenbewegingen zijn dicht gelocaliseerd bij die strengen van de hersenen die voor ledenbewegingen verantwoordelijk zijn.

Bij voorbeeld zijn er basal ganglia-thalamocorticale zenuwstrengen, die de cortex met de basal ganglia verbinden volgens het klassieke concept van Alexander et al. (Ann. Rev. Neurosci. 1986).

Dichtbij de motor circuit, die belangrijk is voor de beweging van de leden bevindt zich de oculomotor circuit van de basal ganglia-thalamocorticale zenuwstrengen, die het frontale ogenveld met de basal ganglia verbindt (inclusief nucleus caudatus, globus pallidus en substantia nigra) en terug gaat via de mediodorsal thalamus naar de cortex.

Ziektes van de basal ganglia-thalamocorticale zenuwstrengen, zoals de ziekte van Parkinson of dystonie beïnvloeden het functioneren van meerdere circuits (Pinkhard et al. BMC Neurology 2012, Stell et al. JNNP 1990). Dus, deficiëten bij de leden- en ogenbewegingen met saccadic eye movements en smooth pursuit kunnen worden gevonden bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Een ander systeem dat belangrijk is voor de bewegingen van leden en ogen is het systeem van de cerebello-thalamo-corticale zenuwstrengen (Macchi en Jones et al. J. Neurosurg. 1997). Deze zenuwstrengen hebben hun oorsprong in de nucleï van de kleine hersenen (cerebellum) en leiden tot de ventrolaterale thalamus die rechts lateraal ligt met betrekking tot de mediodorsale thalamus. De ventrolaterale thalamus verloopt overwegend naar de motor cortex, maar ook naar de prefrontale en vestibulaire corticale gebieden. De

cerebello-thalamo-corticale zenuwstrengen zijn ook belangrijk voor de vlotte (saccadic) ogenbewegingen en het geleidelijk vervolgen van voorwerpen (smooth pursuit). Bij voorbeeld veroorzaken vasculaire laesies van de ventrolaterale thalamus beperkingen van saccades in de contralaterale richting en deficiëten van smooth pursuit van de ipsilaterale richting (Brigell et al. Ann Neurol. 1984; Rosseaux et al. Rev. Neur. 1985; Hierose et al. Neurology 1985). Verder worden ziektes zoals essentiële tremor, waar de pathofysiologie een nauwe verband houdt met een storing van de cerebello-thalamo-corticale zenuwbanen begeleid door deficiëten van de geleidelijke bewegingen (smooth pursuits) (Helmchen et al. Brain 2003). Een derde systeem dat bij de controle van ogenbewegingen betrokken is, is de medial longitudinal fasciculus welke de

midden hersenen met de hersenstam verbindt via de mediodorsal thalamus. Deze fasciculus verloopt dicht bij de *midline*, welke medial tot de mediodorsale nucleus is, en is belangrijk voor een strakke blik (gaze). Bij voorbeeld kunnen patiënten met zeer medial-thalamic laesies hun ogen niet vast op één onderwerp gericht houden (Deleu, Acta Neurol Scan 1997; Joni and Gregory, Stroke 1995).

Enkele van deze systemen hebben bepaalde functies, andere delen sommige eigenschappen onder elkaar. Maar directe vergelijkingen van hun invloed op de ogenbewegingen (of het niet functioneren van deze bewegingen als een deel van een onderliggende ziekte proces) zijn tot nu toe niet gedetailleerd bestudeerd. Diepe hersenstimulatie (deep brain stimulation DBS) met het doel verschillende subcorticale structuren te bereiken, zoals de subthalamic nucleus, Globus pallidus of ventrolateral thalamus is een gevestigde behandeling voor patiënten met bewegingsaandoeningen, zoals de ziekte van Parkinson, essentiële tremor of dystonie. Verder zijn berichten over de effecten van DBS bij patiënten met syndroom van Gilles de la Tourette als experimentele benadering veelbelovend (Ackermans et al. Brain 2011). Voor Diepe hersenstimulatie worden stimulatie electrodes in de hersenen geïmplanteerd, die verbonden zijn aan een neurostimulator die geïmplanteerd wordt in het gebied onder het sleutelbeen. Diepe hersenstimulatie wordt beschouwd, pathologische overactiviteit in het neuronale netwerk te reduceren, die in verband staan met de structuren op die bedoeld werd. (McIntyre et al. Clin. Neurophysiol. 2004). Bij voorbeeld veroorzaakt dit een duidelijke verbetering van bradykinesie en rigiditeit van de leden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Het voordeel van diepe hersenstimulatie tegenover het blesseren van de structuur die in opmerking komt ligt in het aanpassingsvermogen van de programmering met het doel de symptomen zo veel als mogelijk te controleren en bijwerkingen te vermijden. Verder zijn de effecten van de Diepe hersenstimulatie volledig en onmiddellijk omkeerbaar, omdat men het *in-* en *uit-* kan schakelen. In sommige gevallen doen de patiënten dat zelf 's nachts om de levensduur van de batterij te besparen.

Omdat die voor de ledenbewegingen belangrijke zenuwbanen in de hersenen zo dicht bij die banen verlopen die zijn betrokken bij de ogenbewegingen, mag men verwachten dat Diepe hersenstimulatie effecten vertoont op zowel ogen- en ledenbewegingen. Eerste rapporten van internationale onderzoeksgroepen en publicaties van de universiteiten van Maastricht en Aken stellen voor dat Diepe hersenstimulatie inderdaad ook uitwerkingen heeft op ogenbewegingen. Zo verbeterde Diepe hersenstimulatie die gericht was op de subthalamic nucleus de latentietijd of wachttijd van *saccades*, dus de plotselinge bewuste verandering van ogenfixatie, bij patiënten met de ziekte van Parkinson (Temel et al., Exp. Neurol. 2009), terwijl de accuratie van de *saccades* bij patiënten met essentiële tremor en Diepe hersenstimulatie die gericht was op de ventrolaterale thalamus gestoord werd (Kronenburger et al. Brain Stimulation 2010), of veroorzaakte een lamlegging van verticaal staren bij een patient met Syndroom van Gilles de la Tourette die behandeld werd met Diepe hersenstimulatie gericht op het centrum van de medial thalamic nuclei

(Ackermans et al. Neurosurgery 2007).

De directe vergelijking van ogenbewegingen onder Diepe hersenstimulatie gericht op verschillende subcorticale structuren bij patiënten met verschillende ziektes en met aan- en uitgeschakelde stimulatie zou gediensstig kunnen zijn om de rol van de subcorticale zenuwstrengen bij de controle van ogenbewegingen beter te begrijpen.

De patiënten zullen twee keers worden onderzocht, één keer met ingeschakelde DBS en één keer met uitgeschakelde DBS terwijl zij verschillende opdrachten voor ogenbewegingen uitvoeren (bij voorbeeld opdrachten van *saccades*-ogenbewegingen, *smooth-pursuit*-opdrachten en *gaze*-opdrachten, staren).

Wij willen dus twaalf patiënten met de ziekte van Parkinson onderzoeken, zwaalf patiënten met essentiële tremor, zes patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette en zes patiënten met dystonie. Alle patiënten zijn een operatie met Diepe hersenstimulatie ondergaan, of aan het academisch ziekenhuis Maastricht of het academisch ziekenhuis Aken.

Omdat DBS pathologische overactiviteit reduceert, verwachten wij een verbetering van deficieten bij ogenbewegingen die deel uitmaken van de ziekte process. Contrasterend hier mee verwachten wij een verslechtering van ogenbewegingen met Diepe hersenstimulatie bij opdrachten waarbij de ziektes geen invloed hebben.

Voor details op de citeerde literatuur kijk naar de "References" sectie, Template Research Protocol (pagina 28).

Doel van het onderzoek

Primaire vraagstelling:

Bestaat er een effect van DBS op ogenbewegingen?

Secundaire vraagstelling:

Bestaan er verschillende effecten van DBS op ogenbewegingen als men DBS op verschillende structuren in de hersenen toepast?

Onderzoekopzet

Deze studie is een vergelijking van DBS in- en DBS uitgeschakelde toestand (gepaarde vergelijking). Dat betekent dat parameters van ogenbewegingen zullen worden beoordeeld en vergeleken als DBS is in - en uitgeschakeld. Bovendien zullen wij ook de effecten van DBS van verscheidene doelen in de hersenen vergelijken op verschillende ogenbewegingen.

Hiervoor zullen verschillende populaties van patiënten die behandeld worden met DBS worden beoordeeld en vergeleken (vergelijking van verschillende groepen).

Inschatting van belasting en risico

De uitrusting van de oculomotorische laboratorium van de keel-neus-oor heilkunde aan het academisch ziekenhuis in Maastricht worden gebruikt om ogenbewegingen op te nemen. De apparaturen worden ook gebruikt voor de routine zorg. Het opnemen van de ogenbewegingen gebeurt door electrodes op de huid te plakken naast de ogen, waardoor geen ongemak ontstaat. Bovendien zitten de patiënten in een gemakkelijke stoel en worden gevraagd naar een beeldscherm te kijken, waarop het lichtpunt wordt geprojecteerd. Deze speciale situatie maakt het opnemen van ogenbewegingen met een grote precisie mogelijk zonder ongemak voor de patiënten te veroorzaken.

Het examineren van de ogenbeweging zal ongeveer twee keer 30 minuten duren (één keer met DBS ingeschakeld en één keer uitgeschakeld).

Wanneer de stimulatie is uitgeschakeld, zullen de patiënten symptomen laten zien, die ongeveer vergelijkbaar zijn met de symptomen vóór de eerste toepassing van DBS.

Daarom zullen ze tijdens de periode waarin DBS is uitgeschakeld bradykinesie, rigiditeit, tremor, dystonie of tic's vertonen. Dit begint ongeveer vijf minuten nadat DBS is uitgeschakeld en verdwijnt binnen vijf minuten zodra DBS terug wordt ingeschakeld.

De patiënten zonder het werken van DBS te bestuderen is belangrijk, om de ogenbewegingen te beoordelen zonder DBS en de hierboven vermelde parameters te vergelijken met de situatie wanneer DBS wél is ingeschakeld. Alleen door deze benadering kunnen wij achterhalen, of DBS een effect heeft op de ogenbewegingen. De analyse van de ogenbewegingen zal plaatsvinden op die dagen als de patiënten hun regelmatige niet-stationaire controle afspraken met het Academisch Ziekenhuis Maastricht hebben. So moet de patiënt niet te veel extra tijd besteden om aan het onderzoek deel te nemen (hij of zij zal alles samen genomen ongeveer 80 minuten investeren voor deelname).

Er zijn géén medische risico's die met het uitschakelen van de DBS vergezeld gaan. Er zal echter ongemak ontstaan als de DBS wordt uitgezet. Dit is verreweg de enige mogelijkheid om te weten te komen of DBS een uitwerking heeft op de ogenbewegingen. Deze kennis van de uitwerkingen van DBS op de ogenbewegingen is belangrijk om een dieper inzicht ervan te verwerven, hoe de hersenen werken, en dit mag wel de basis zijn voor nieuwe of betere behandelingsopties voor patiënten met bewegingsaandoeningen of aantastingen van de ogenbewegingen. Verder, omdat DBS in toenemende mate wordt toegepast voor patiënten met bewegingsaandoeningen en tegenwoordig nauwkeurig wordt onderzocht om mogelijk toegepast te worden bij psychiatrische stoornissen, is kennis te verwerven over de effect van DBS op ogenbewegingen belangrijk. Dit is zo, omdat deze kennis zal helpen, bijkomende voordelen door DBS-behandeling oftewel ongewenste bijwerkingen te identificeren die belangrijk kunnen zijn voor de zorg van patiënten.

Minderjarige en gehandicapte patiënten zullen niet worden toegevoegd bij dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

*Patiënten (40 - 80 jaar oud) met de ziekte van Parkinson, essentiële tremor, dystonie of Tourette syndroom die behandeld worden met diepe hersenstimulatie.

*De operatie vond tenminste 3 maanden voor het onderzoek plaats en verliep ongecompliceerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- *Patiënten met andere aandoeningen dan de hierboven genoemde.
- *Intraoculaire aandoeningen zoals macula degeneratie
- *Strabisme
- *Deformiteiten van de oogbol
- *Minderjarigen en wilsonbekwamen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2012

Aantal proefpersonen: 36

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL40933.068.12