

Hersennetwerken betrokken bij essentiële tremor: de pathofysiologie van tremor ontrafeld met EMG/fMRI

Gepubliceerd: 28-04-2011 Laatst bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het identificeren van de hersennetwerken die betrokken zijn bij het genereren van tremor in homogene subgroepen van ET patiënten. Secundair zullen verschillen op gedragsniveau in de uitvoer van doelgerichte...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39415

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ET hersennetwerken

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

essentielle tremor, trillen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Prinses BeatrixFonds (alleen het propranolol deel van de studie)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EMG-fMRI, essentiële tremor, homogene subgroepen, pathofysiologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaten zijn de patronen van veranderingen in BOLD-signaal gekoppeld aan veranderingen in de tremor-intensiteit, de mate van gedifferentieerd spiergebruik, en kinematische parameters als reactietijd, snelheid en versnelling en het vóórkomen van *overshoot*. Hierbij worden de verschillende patiëntengroepen (propranolol/primidon gebruik, aanwezige/afwezige intentiecomponent) met elkaar en met een gezonde controlegroep vergeleken.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meest voorkomende bewegingsstoornis is pathologische tremor. Uit onderzoek is gebleken dat zogenaamde centrale oscillatoren de verschillende vormen van pathologische tremor veroorzaken. Echter, welke structuren en netwerken in het brein ten grondslag liggen aan deze oscillatoren is nog steeds onderwerp van debat. Essentiële tremor (ET) is de meest voorkomende vorm van tremor en wordt gekarakteriseerd door een posturale tremor van de bovenste extremiteiten die gemakkelijk kan worden opgewekt. Hoewel ET meestal als een enkel syndroom wordt gezien zijn er aanwijzingen dat het eigenlijk een spectrum aan bewegingsstoornissen betreft.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het identificeren van de hersennetwerken die betrokken zijn bij het genereren van tremor in homogene subgroepen van ET

patiënten. Secundair zullen verschillen op gedragsniveau in de uitvoer van doelgerichte bewegingen onderzocht worden tussen de verschillende subgroepen van ET patiënten en gezonde proefpersonen. Daarnaast zal worden gekeken naar het effect van medicatie op tremor en andere kinematische parameters door middel van spierrekkingsreflex metingen (alleen in AMC). Onze hypothese is dat in de verschillende ET subgroepen specifieke hersennetwerken betrokken zijn bij het ontstaan van tremor.

Onderzoeksopzet

Observationeel. Patiënten met de hereditaire vorm van ET worden geselecteerd en onderscheiden in groepen op basis van een positieve respons op propranolol danwel op primidon en een al dan niet aanwezige intentiecomponent in de tremor. Daarnaast wordt een gezonde leeftijds-gematchte controlegroep onderzocht. De hersenactiviteit, spieractiviteit en bewegingen zelf zullen tijdens de uitvoer van bewegingstaken die de tremor opwekken met elkaar vergeleken worden. De hele studie zal in een multi-center setting worden uitgevoerd (UMCG en AMC).

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek bestaat voor patiënten uit de volgende onderdelen:

- 1) uitgangs tremor registratie + klinisch onderzoek + spierrekkingsreflex meting (alleen AMC)
 - 2) tremor registratie na medicatie afbouw of na medicatie opbouw (de novo patiënten) + spierrekkingsreflex meting (alleen AMC)
 - 3) EMG-fMRI registratie (wanneer tremor respons op medicatie is vast gesteld (zie protocol) of voorafgaand aan medicatie opbouw (de novo patiënten))
- Gezonden nemen alleen deel aan onderdeel 3 en ondergaan daarnaast (alleen AMC) een spierrekkingsreflex meting. De spierrekkingsreflexmeting duurt ongeveer een half uur en heeft geen risico's.

Bij patiënten die al medicatie gebruiken wordt voorafgaand aan het EMG-fMRI onderzoek de medicatie responsiviteit vastgesteld door middel van twee tremorregistraties en klinisch onderzoek op de afdeling Klinische Neurofysiologie van het UMCG/AMC. Voorafgaand aan de tweede tremorregistratie worden patiënten die al medicatie gebruiken gevraagd om hun medicatie af te bouwen zodat ten eerste objectief geverifieerd kan worden of de patiënten positief reageren op hun medicatie. Dit is essentieel voor onze studie omdat de patiëntengroepen onderscheiden worden op basis van hun medicatierespons. Ten tweede kunnen hersennetwerken die betrokken zijn bij het genereren van tremor alleen bestudeerd worden bij een aanwezige tremor en kan daarom ten tijde van het EMG-fMRI onderzoek geen medicatie worden gebruikt. De periode waarover de medicatie wordt afgebouwd (en later weer opgebouwd) is afhankelijk van de dosering die de patiënt gebruikt en zal individueel worden afgestemd in overleg met de behandelaar (neuroloog of huisarts). Tijdens de afbouw- (en opbouw-)periode zal regelmatig telefonisch worden overlegd om eventuele

onttrekkingsverschijnselen (en bijverschijnselen) en het effect op de tremor te inventariseren en waar nodig het afbouw- (of opbouw-)schema aan te passen. Wanneer een positieve respons op medicatie is vast gesteld (klinisch en mbv tremorregistratie) komen de ET deelnemers naar het Neuroimaging Center om daar hetzelfde onderzoek te ondergaan als de gezonde deelnemers (zie onder). De tweede tremorregistratie en het EMG-fMRI onderzoek zullen bij voorkeur op dezelfde dag plaatsvinden om het ongemak voor de patiënt zoveel mogelijk te beperken. Door het afbouwen van de medicatie kan de tremor toenemen, wat voor de patiënt vervelend zal zijn. Dit effect is echter omkeerbaar wanneer de medicatie weer wordt ingenomen. Het afbouwen van medicatie is gerechtvaardigd omdat 1) het voor een studie als deze - waarin hersennetwerken die tremor genereren onderzocht worden - essentieel is dat patiënten niet onder invloed van medicatie zijn, 2) de medicatie respons zo objectief vast gesteld kan worden en 3) dit risicoloos kan.

De novo ET patiënten die medicatie willen gaan gebruiken zullen gevraagd worden voor een uitgangs tremor registratie en klinisch onderzoek. Wanneer ET wordt bevestigd zullen zij het EMG-fMRI onderzoek ondergaan, waarna medicatie wordt opgebouwd. Wanneer subjectief een positieve respons op medicatie wordt vast gesteld volgt nogmaals een tremor registratie om de respons op medicatie objectief vast te stellen. Deze patiënten hoeven dus geen medicatie af te bouwen.

Gezonde deelnemers en patiënten komen voor onderdeel 3 van de studie 1 dag naar het Neuroimaging Center UMCG/ AMC. Voor gezonden is dit het enige onderdeel van de studie. Hier vindt gecombineerd EMG-fMRI onderzoek plaats, waarbij zij een aantal bewegingstaken uitvoeren o.a. met behulp van een bewegingspookje. Het bezoek aan het Neuroimaging Center zal in totaal maximaal 2 uur duren, waarvan ongeveer 1 uur in de scanner wordt door gebracht. Deelnemers zullen gescand worden in een 3 Tesla MRI scanner met snel wisselende magneet velden terwijl ook EMG wordt gemeten. Deze procedures worden vaak gebruikt in onderzoek en tot op heden zijn er geen negatieve neven effecten bekend, mits de standaard voorzorgen voor MRI onderzoek worden genomen (m.n. betreffende de exclusie van proefpersonen met metalen implantaten en (mogelijk) zwangeren).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

Gezonde vrijwilligers:

- ervaren goede gezondheid, inclusief goed zicht (eventueel na correctie)
- 18 jaar of ouder en zoveel mogelijk leeftijds-gematcht met de patiënten
- rechtshandig volgens de Annett Handedness scale

ET patiënten:

- ET volgens de criteria zoals gedefinieerd door de Tremor Investigation Group
- gebruik van propranolol of primidon met ervaren positief effect op de tremor en bereid tijdelijk met deze medicatie te stoppen, of voornemens medicatie te gaan gebruiken
- erfelijke ET
- informed consent
- 18 jaar of ouder
- rechtshandig volgens de Annett Handedness scale
- ervaren goede gezondheid (met uitzondering van de tremor), inclusief goed zicht (eventueel na correctie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

ET patiënten:

- afwezige (Tremor Rating Scale (TRS) Part A 2 UE < 2) of atypische tremor wanneer de medicatie is afgebouwd, zoals bevestigd met polymyografie (tremor registratie)
- geen meetbare medicatie respons
- geen respons op medicatie na opbouwen medicatie in de de novo ET patiënten

Algemeen MR-gerelateerd:

- aanwezigheid van metaal implantaten
- aanwezigheid van elektronische implantaten (b.v. hartpacemakers) en aansluitingen van elektronische apparatuur (b.v. geïmplanteerde elektroden)
- claustrofobie
- (vermoedelijke) zwangerschap

Algemeen overige:

- MMSE < 27
- reumatische aandoeningen van de pols, alsmede andere, niet aan ET gerelateerde, aandoeningen die het soepel bewegen van de pols bemoeilijken
- gebruik van medicijnen/drugs die de prestatie tijdens de taken kunnen beïnvloeden

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-11-2011
Aantal proefpersonen:	130
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL35788.042.11