

Reorganisatie van de sensorimotorische cortex na vroege eenzijdige hersenschade

Gepubliceerd: 09-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

1- in dit beschrijvende onderzoek wordt de aanwezigheid en ernst van de hemiplegie gebaseerd op de bevindingen bij MRI onderzoek in de neonatale periode en wordt naar de correlatie gekeken van het betrokken zijn van de verschillende hersenstructuren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Corticale reorganisatie na vroeg opgetreden hersenschade

Aandoening

- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen
- Neonatale en perinatale aandoeningen
- Vasculaire hemorragische aandoeningen

Synoniemen aandoening

neonatale beroerte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: WKZ Onderzoeksfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beroerte, hemiplegie, infarctering, plasticiteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten: manier van reorganisatie, gedefinieerd als

"intra-hemisferische reorganisatie" of "inter-hemisferische reorganisatie" en

de relatie tussen reorganisatie en de "functionele uitkomst", beoordeeld

middels de grove en fijne ontwikkelingsstatus (zie methode).

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Elk jaar worden er in Nederland ongeveer vijftig voldragen kinderen geboren (0.025%) die direct rondom de geboorte een beroerte krijgen. In ongeveer de helft van de kinderen leidt dit later tot spasticiteit van een lichaamshelft (hemiparese), een vorm van cerebrale parese. Daarnaast treedt er bij 5% van de te vroeg geboren kinderen (< 32 weken zwangerschapsduur) een bloeding op in het hersenweefsel en ook hierbij is de kans op het later ontwikkelen van een hemiparese ongeveer 50%.

Alhoewel het vanzelfsprekend lijkt dat de grootte van de hersenbeschadiging bepalend is voor de uiteindelijke problemen, is dit niet altijd het geval. De mate waarin de hersenen gerijpt zijn als de aandoening optreedt, de conditie van de andere hersenhelft, maar vooral de exacte plek waar de aandoening optreedt lijken van meer belang dan de grootte.

De laatste jaren is het mogelijk gebleken om met functionele Magnetische Resonantie Imaging (MRI) te bekijken welke hersengebieden worden geactiveerd als bepaalde taken worden uitgevoerd, bijvoorbeeld die met de motoriek hebben te maken.

Bij kinderen met een hemiparese blijkt dat de taken vaak worden aangestuurd door een ander deel in de aangedane hersenhelft, of dat deze aansturing,

meestal voor een deel, door de gezonde hersenhelft wordt overgenomen. Deze overname door andere delen in de hersenen wordt *plasticiteit* genoemd. Het is opmerkelijk dat het functioneren beter blijkt te zijn wanneer de aansturing door andere, gezonde delen in de aangedane hersenhelft wordt overgenomen. De tot nu toe verrichtte studies hebben naar kleine groepen kinderen gekeken. Bij deze kinderen is echter geen beeldvorming gedaan direct na de geboorte. In het UMC Utrecht wordt er sinds 1990 in de periode direct na de geboorte een MRI gedaan. Graag willen we nu, op de leeftijd van 6 jaar of ouder, deze kinderen terug zien om 1) te onderzoeken of hun vroege MRI in staat was te voorspellen wie een hemiparese zou gaan ontwikkelen en 2) of we kunnen voorspellen door welke hersenhelft de functies worden overgenomen, de aangedane of de gezonde helft. Daarbij willen we onderzoeken of er een relatie bestaat met de grootte en/ of specifieke plaats van de afwijking of met de mate van rijpheid van de hersenen op het moment dat de afwijking is ontstaan. Hierdoor hopen we deze groep kinderen in een vroege fase een meer gerichte interventie te kunnen aanbieden.

Doel van het onderzoek

- 1- in dit beschrijvende onderzoek wordt de aanwezigheid en ernst van de hemiplegie gebaseerd op de bevindingen bij MRI onderzoek in de neonatale periode en wordt naar de correlatie gekeken van het betrokken zijn van de verschillende hersenstructuren (basale kernen, achterste been van de capsula interna en hemisfeer) met de grootte van de laesie
- 2- de correlatie van de structurele afwijkingen met het patroon van de sensorimotorische reorganisatie zal worden bestudeerd en beschreven.

Onderzoeksopzet

Functionele en structurele MRI data zullen in blokontwerp verkregen worden middels een Philips 3-Tesla scanner (Best, Nederland). De actieve beweging zal bestaan uit het herhaald openen en sluiten van de hand. De passieve beweging zal bestaan uit dezelfde bewegingen, maar dan geproduceerd door de onderzoeker. Beide handen zullen apart onderzocht worden en in willekeurige volgorde. Gedurende de actieve bewegingen zullen de kinderen gevraagd worden afwisselend druk uit te oefenen. Gedurende de passieve oefeningen zullen ze gevraagd worden de hand te ontspannen, waarbij de onderzoeker de hand opent en sluit met een frequentie van 1 Hz.

Het verwerken van de fMRI data en de statistische analyse van de functionele beelden zal verricht worden middels SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Neuroscience, London, UK). Het patroon van hersenactiviteit in de ipsi- en contralaterale primaire sensomotorische cortex (SMC), supplementaire motorische cortex en de laterale premotorische cortex (PMC) zal onderzocht worden om de mate van reorganisatie te beoordelen. De densiteit van de grijze stof zal vastgesteld worden middels een geautomatiseerde, op voxel gebaseerde structurele analyse (VBM, SPM2) middels

de structurele MRI.

Een kosten-functie benadering zal zorgen voor adequate hemisfeer groepering, welke gevolgd zal worden door een op voxel gebaseerde vergelijken van de patiënten in groep A en B. Er zal een correlatie-analyse tussen de mate van motorisch herstel en de grijze stof densiteit verricht worden. Om de betrouwbaarheid van de grijze stof analyses verder te vergroten, en de mogelijkheid van verschillen tussen de groepen als gevolg van deformiteiten, te voorkomen, zullen de deformatie afbeeldingen hiervan afgetrokken worden en zullen de Jacobiaanse determinanten van normalisatie voor elk individu berekend worden.

Met behulp van een two-sample t-test zullen we de grijze stof volumes van groep A en B met elkaar vergelijken. Alle analyses zullen gecorrigeerd worden voor meerdere vergelijkingen middels een False Discovery Rate (Genovese et al., 2002), waarbij resultaten als significant beschouwd zullen worden indien $p < 0.05$

Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Diffusie afbeeldingen vanuit 32 diffusie richtingen zullen eveneens verkregen worden middels EPI. De diffusie afbeeldingen vanuit elke richting zullen gehergroepeerd worden (SPM99/SPM2), en alleen de gemiddelde afbeelding uit elke richting zal gebruikt worden om de diffusie tensor voor elke voxel, en de daaruit volgende fibre tracking, te bepalen. Deze procedures zullen worden verricht met behulp van DTI-Studio software

Genavigeerde Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) zal eveneens verricht worden om ipsilaterale en contralaterale reorganisatie te bestuderen (Guzzetta et al. 2007, Staudt et al. 2004,2006). De TMS spoel zal genavigeerd worden naar de individuele fMRI activatie maxima binnen de voorgeselecteerde regio's van interesse.

Guzzetta A, Bonanni P, Biagi L, Tosetti M, Montanaro D, Guerrini R, Cioni G. Reorganisation of the somatosensory system after early brain damage. Clin Neurophysiol. 2007;118:1110-21

Staudt M, Gerloff C, Grodd W et al reorganisation in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages. Neurology 2004, 56:854-63

Staudt M, Braun C, Gerloff C, Erb M et al. Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions. Neurology 2006; 67:522-5

Beoordelen van de grove motorische functie en hand functie

De grove motorische ontwikkelingstatus zal worden geclassificeerd middels de Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [Palisano 1997] en zal bepaald worden middels de Gross Motor Function Measure (GMFM) [Russell 1993]. De fijne motorische ontwikkelingsstatus zal worden geclassificeerd met de Manual Ability Classification System (MACS) [Eliasson 2006] en bepaald worden met de Assisting hand Assessment (AHA) [Krumlinde] voor bilaterale activiteiten (zowel aangedane als niet-aangedane zijde) en de Abilhand for children voor

unilaterale beoordeling (aangedane zijde) [Arnould 2004]. The Melbourne assessment zal worden gebruikt om de kwaliteit van de handfunctie te kijken.

GMFCS:

Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Baluppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 214-223.

GMFM:

Russell D.J., Rosenbaum P.L., Gowland C., Hardy S., Lane M., Plews N., McGavin H., Cadman D., Jarvis S. Manual for the Gross Motor Function Measure (second edition). Hamilton, ON: McMaster University; 1993.

MACS:

Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rosblad B, Beckung E, Arner M, Ohrvall AM, Rosenbaum P. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. Dev Med Child Neurol. 2006 Jul;48(7):549-54.

AHA:

Krumlinde-Sundholm L, Holmefur M, Kottorp A, Eliasson AC. The Assisting Hand Assessment: current evidence of validity, reliability, and responsiveness to change. Dev Med Child Neurol. 2007 Apr;49(4):259-64.

Abilhand:

Arnould C., Penta M., Renders A., Thonnard J.L. ABILHAND-Kids: A measure of manual ability in children with cerebral palsy. Neurology 2004; 63: 1045-52.

Melbourne Assessment:

Randall M., Johnson L., Reddihough D. The Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function: Test Administration Manual. Melbourne, Australia: Royal Children's Hospital, 1999.

Een selectie van neuropsychologische test zal verricht worden door de afdeling neuropsychologie:

- The Raven-C-NL (intelligentie)
- Thomal (Mnestic functions)
- Beery VMI 5th edition (graphic constructions)
- Bourdon-Vos test (aandacht/concentratie)
- Trail Making, Balloon piercing, Sorting Task (uitvoerende functies)
- Reaction speed (npsyreact)

Inschatting van belasting en risico

Magnetische resonantie beeldvorming (MRI) wordt sinds langere tijd in vele, zo niet alle follow-up centra gebruikt voor klinische doeleinden. Over de afgelopen 15 jaar hebben we veel ervaring opgedaan met het verrichten van MRI onderzoek bij pasgeborenen en bij kinderen van 8-10 jaar. Bij eerder onderzoek op de schoolleeftijd konden wij gebruik maken van het prototype scanner van de afdeling kinderpsychiatrie, om op die manier de kinderen aan de MRI (omgeving en geluid) te laten wennen. De kinderen brachten een CD met favoriete muziek mee en 1 van beide ouders was aanwezig ten tijde van het MRI onderzoek en door

middel van een spiegeltje boven het hoofd, konden zij ook oogcontact houden met de ouder.

De onderzoeker zal de hele dag met het kind doorbrengen, waardoor het kind ook meer op zijn gemak zal zijn bij het MRI onderzoek wat aan het einde van de dag zal plaatsvinden. Ook de andere test worden al langere tijd bij kinderen gebruikt (TMS) en worden niet als belastend ervaren en is zonder risico. De testen die gebruikt worden om naar de handmotoriek te kijken en de neuropsychologische testen worden meer als een spel en minder vaak als vervelend of belastend ervaren.

Het kan voor het kind en zijn/haar familie van belang zijn om meer gedetailleerde informatie te verkrijgen over de hersenafwijking, hetgeen van belang kan zijn voor het revalidatieproces. Voor de kinderen die geen hemiplegie hebben ontwikkeld, maar aan wie wel wordt gevraagd deel te nemen aan het onderzoek (group relatedness), komen naar alle waarschijnlijkheid andere problemen aan het licht, die van belang zijn te weten en een verklaring kunnen geven voor bijvoorbeeld problemen op school of problemen met gedrag, wat kan leiden tot het oplossen of verminderen van deze problemen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

) te vroeg geboren kinderen met een zwangerschapsduur < 37 weken, opgenomen op de NICU van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht, van 1-1-1990 to 31-12-2000 met 1) een unilaterale parenchymbloeding welke wel/niet heeft geleid tot het onwtikkelen van een hemiplegie, en 2) een MRI gedurende de neonatale periode en vaak ook op een leeftijd van 2 jaar, Groep B: voldragen kinderen geboren ≥ 37 weken en opgenomen op de NICU van het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht, van 1-1-1990 to 31-12-2000 met het beeld van neonatale encephalopathie en/of convulsies en bij wie de diagnose neonatale beroerte werd gesteld, welke vervolgens wel/niet heeft geleid tot een hemiplegie, en bij wie in de neonatale periode en vaak ook rond de leeftijd van 2 jaar een MRI werd verricht. Vanaf 1 januari 2011 zullen we tevens kinderen met een PAIS en CP die naar het VUMC zijn verwezen, includeren. Het onderzoek van deze kinderen zal plaats vinden in het UMCU. Verder zullen we kinderen blijven includeren die voldoen aan de eerder genoemde inclusiecriteria, waarbij we nu kinderen vanaf de leeftijd van zes jaar zullen includeren. In 2015 zullen er nog vijf extra kinderen geincludeerd worden. Deze kinderen waren eerder te jong voor deelname, maar zijn inmiddels zes jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

A) Te vroege geboren kinderen met afwijkingen in beide hemisferen, zoals periventriculaire leukomalacie. Voldragen kinderen met afwijkingen in beide hemisferen, zoals de centrale grijze kernen of de waterscheidingszones, zoals voorkomt bij kinderen met perinatale afasyxie. Kinderen met een aanlegstoornis, chromosomen afwijking, of infectie van het centraal zenuwstelsel kunnen ook niet deelnemen aan deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2009
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL24121.041.08