

Frontotemporale Dementie Risico Cohort (FTD-RisC): Vroege biomarker afwijkingen bij patiënten met frontotemporale dementie

Gepubliceerd: 28-12-2009 Laatste bijgewerkt: 20-06-2024

Het doel van het onderzoek is het beschrijven van de verschillen in MRI patronen in presymptomatische gendragers, patiënten met een milde vorm van dementia (AD/FTD) en gezonde controles. We zullen onderzoeken of deze patronen dementie-specifiek zijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47834

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FTD-RisC studie

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

frontotemporale dementie, ziekte van Alzheimer, ziekte van Pick

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: NWO/ZonMw,aFTD;Stichting Dioraphte;Alzheimer Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, frontotemporale dementie, MRI, presymptomatisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillen tussen personen met preseniele milde dementie (FTD/AD), presymptomatische mutatiedragers en controles wat betreft structurele en functionele connectiviteitsmaten middels MRI.

Secundaire uitkomstmaten

Op baseline en follow-up studiebezoeken zullen we neuropsychologische tests afnemen. Deze testen kunnen gecorreleerd worden aan MRI resultaten. Eiwitgehaltes in hersenvocht kunnen vergeleken worden tussen patiënten, presymptomatische gendragers en controles. Relatief nieuwe technieken, zoals proteomics en microRNA sequencing zullen gebruikt worden voor identificatie van biomarkers in hersenvocht en bloed. Deze biomarkers zullen vergeleken worden tussen mutatiedragers (asymptomatisch versus symptomatisch) en gezonde controles. Morfologie, connectiviteit en genexpressie in neurale cellen zullen vergeleken worden tussen mutatiedragers en niet-dragers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dementie onder het 65e levensjaar wordt meestal veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer of frontotemporale dementie. Deze ziektebeelden ontstaan sluipend en een onderscheid tussen beiden kan in een beginfase moeilijk zijn. Met behulp van MRI scans van de hersenen is er atrofie zichtbaar, maar dit treedt pas op in een latere fase van de ziekte. Nieuwere MRI technieken, zoals resting-state fMRI (rs-fMRI), Diffusion Tensor Imaging (DTI) en Arterial Spin Labeling (ASL)

zouden in staat zijn om veranderde hersenpatronen aan te tonen, nog voor het ontstaan van weefselverlies op conventionele beeldvormingstechnieken. In dit project zullen we patiënten met milde FTD, AD en presymptomatische personen met een mutatie voor FTD of AD onderzoeken. FTD kan worden veroorzaakt door mutaties in de genen voor microtubule-associated protein tau (MAPT), progranuline (GRN) en chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72). AD op jonge leeftijd is vaak autosomal dominant overerfelijk, geassocieerd met genetische defecten in de APP, PSEN1 en PSEN2 genen. Voor toekomstige medicatieonderzoeken zijn gevoelige biomarkers nodig, die in staat zijn de precieze ziektefase en -progressie te meten. Om het effect van FTD/AD mutaties op neurale cellen te testen, kunnen we neurale cellen genereren uit een huidbioptie (IPS cellen). Deze IPS cellen kunnen vergeleken worden tussen patiënten met een mutatie, gezonde mutatiedragers en personen zonder een mutatie. Vervolgens kunnen we het effect van een mogelijk ziektemodificerende middel onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het beschrijven van de verschillen in MRI patronen in presymptomatische gendragers, patiënten met een milde vorm van dementia (AD/FTD) en gezonde controles. We zullen onderzoeken of deze patronen dementie-specifiek zijn (FTD/AD) of mutatie-specifiek (MAPT/GRN/C9orf72). Voorts zullen we onderzoeken of we al voor het ontstaan van klinische symptomen van dementie veranderingen kunnen vinden op MRI, door presymptomatische dragers en controles met elkaar te vergelijken. Middels een huidbiopt kunnen de verschillen in neuronaal opgekweekte cellen onderzocht worden. Tenslotte hebben we als doel om sensitieve biomarkers in bloed en hersenvocht te vinden middels o.a. proteomics en miRNA technieken.

Onderzoeksopzet

Een longitudinale observationele studie over een periode van vijf jaar met een MRI en bloedafname op baseline en twee herhaalde metingen (bij de keuze voor tweejaarlijkse onderzoeken) of vier herhaalmetingen (bij de keuze voor jaarlijkse onderzoeken). Deelnemers die al eerder meededen aan de studie worden gevraagd hun studieduur te verlengen met een periode van weer vijf jaar, d.w.z. drie bezoeken in vijf jaar als deelnemer kiest voor tweejaarlijkse bezoeken of vijf bezoeken in vijf jaar als de deelnemer kiest voor jaarlijkse studiebezoeken. Indien de deelnemer hiervoor toestemming geeft, zal ook een huidbiopt en een ruggenprik worden verricht. Daarnaast kan de ruggenprik herhaald worden met de tijd, indien de deelnemer hier apart toestemming voor geeft.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers krijgen een MRI, neuropsychologische testen en venapuncties zonder risico's voor de gezondheid. De MRI en neuropsychologische testen worden

herhaald over een periode van maximaal vijf jaar. Er is geen directe winst te behalen voor de deelnemers, maar door deelname hopen we veel te weten te komen over de vroege fase en herkenning van dementie. Toekomstige medicatie zal ook moeten worden toegediend in deze vroege fase om klinisch dementie te voorkomen. Een risico verbonden aan de bloedafname is het ontstaan van een hematoom. Indien de deelnemer hiervoor toestemming geeft worden tevens een huidbiopt en hersenvocht afgenomen. Een mogelijk risico van het afnemen van het huidbiopt is dat dit wat pijnlijk kan zijn en de afnameplek licht kan bloeden. Verder is er de mogelijkheid dat na de procedure een klein littekentje overblijft en er is een zeer kleine kans op infectie. Over het risico dat gepaard gaat met een ruggenprik bestaat veel onduidelijkheid. Anders dan vaak gedacht, is het risico nagenoeg verwaarloosbaar. Na een ruggenprik kan hoofdpijn optreden. Dit gebeurt echter slechts zelden, in minder dan 10% van de gevallen. Bij ouderen is dit zelfs minder dan 2%. Andere mogelijke complicaties zoals hersenvliesontsteking en bloedingen in het wervelkanaal, zijn zeer zeldzaam.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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)

- 1) Patiënten die naar ons tertiair verwijzingscentrum zijn verwezen en die frontotemporale dementie hebben volgens internationale criteria. De ernst van de dementie moet mild zijn. De leeftijd van ontstaan van de dementie moet onder de 65 zijn. Patiënten met alle varianten van frontotemporale dementie (gedragsvariant, semantische dementie, progressieve non-fluent afasie) zullen worden geïncludeerd.
- 2) Patienten met de ziekte van Alzheimer, gediagnosticeerd volgens internationale criteria. De ernst van de dementie moet mild zijn. De leeftijd van ontstaan van de dementie moet onder de 65 zijn.
- 3) Asymptomatische, eerstegraads familieleden van genetisch bevestigde dementiepatiënten. Deze familieleden hebben 50% kans om de erfelijke eigenschap bij zich te dragen en FTD te ontwikkelen. Voor ons project onderzoeken we hun DNA op de erfelijke eigenschap, maar worden zij hierover niet geïnformeerd tenzij zij er om vragen. Deelnemers dienen 18 jaar of ouder te zijn.
- 4) Gezonde leeftijdsgematchte (ten opzichte van patiënten met frontotemporale dementie) controles.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Patiënten met matig-ernstige dementie (dementie rating score (CDR) > 1).
- 2) Personen met een beroerte in de voorgeschiedenis or andere (neurologische) aandoeningen die gepaard gaan met cognitieve dysfunctie (hersentumor, multiple sclerose, gebruik van psycho-affectieve medicatie)
- 3) Contra-indicatie voor MRI (pacemaker, claustrofobie, onmogelijk om 30 minuten stil te liggen in de MRI scanner)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-02-2010
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL27885.078.09