

MEG en de ziekte van Alzheimer: het ontrafelen van het onderliggende netwerk om de stereotypische verspreiding van Tau-eiwit te verklaren

Gepubliceerd: 23-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van de MANTA-studie is het onderzoeken van op MEG gebaseerde netwerktopologie en 'activiteit afhankelijke degeneratie' als mechanismen in de stereotypische verspreiding van tau pathologie (18F-AV1451 retentie) in pre-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Encefalopathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48723

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MANTA

Aandoening

- Encefalopathieën
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie, vergeetachtigheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Het ZonMW Memorabel-programma; welke een subsidie heeft gegeven voor het MANTA-project aan het Alzheimercentrum; Neurologie; van het VUmc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie, Functionele connectiviteit, Hersennetwerken, Tau eiwit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

MEG uitkomstmaten

1) Primaire MEG-uitkomstmaten zijn:

- relatieve theta power (4-8 Hz) van de doelregio's
- genormaliseerde gerichte connectiviteit van de doelregio's (lower alpha band, 8-10Hz)
- betweenness centrality van de doelregio's (lower alpha band, 8-10 Hz)
- padlengte tussen bron en doelregio (lower alpha band, 8-10Hz)

18F-AV1451 PET scan uitkomstmaten:

1) de hoeveelheid specifieke 18F-AV1451 binding in elk van de 90 regio's van de AAL-atlas

Secundaire uitkomstmaten

MEG uitkomstmaten

2) Secundaire MEG-uitkomstmaten zijn:

2.1) alle overige frequentie-specifieke MEG-uitkomstmaten

2.2) modulariteitsanalyses

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) wordt pathologisch gekarakteriseerd door een opeenstapeling van amyloïd- β en gehyperfosforyleerd tau in de hersenen. Een groot deel van het onderzoek heeft zich in het verleden gericht op amyloïd- β als belangrijkste oorzaak van de ziekte van Alzheimer, aangezien het algemene standpunt is dat amyloïd- β , dat reeds tientallen jaren voor het ontstaan van de eerste symptomen aanwezig is, de veroorzaker is van abnormale tau-vorming, neuronale degeneratie en klinische dementie. Vooralsnog is het onderzoeksveld echter teleurgesteld door negatieve studieresultaten. Opvallend genoeg heeft geen van de vele geneesmiddelenonderzoeken gericht op amyloïd- β een overtuigend positief effect op het cognitief functioneren kunnen aantonen. Daarnaast wordt in verschillende studies gesuggereerd dat tau * en niet amyloïd- β * het eerste neuropathologische teken van AD is. Vanwege deze bevindingen is de onderzoeksfocus niet alleen verschoven naar de pre-klinische stadia van AD, maar ook naar alternatieve ziekte-mechanismen.

Recente in vitro en in vivo studies leveren steeds meer aanwijzingen dat tau eiwitten zich door de hersenen verspreiden via anatomische connecties van het hersennetwerk, wat leidt tot verstoring van de hersenactiviteit, synaptische insufficiëntie en uiteindelijk cognitieve achteruitgang. Echter, welke netwerkeigenschappen en welke onderliggende pathofysiologische factoren betrokken zijn bij de verspreiding van tau is vooralsnog onbekend. Bij AD vertonen functionele hersennetwerken, gebaseerd op magnetoencefalografie (MEG), elektroencefalografie (EEG) of functionele MRI, voornamelijk hypoconnectiviteit en verstoring van netwerktopologie. Met name de meest sterk verbonden en actieve netwerk *hubs* lijken hierdoor aangedaan, wat heeft geleid tot de hypothese van *activiteit afhankelijke degeneratie*. Daarnaast is aangetoond dat verhoging van de neuronale activiteit in zowel in vitro als in vivo de depositie van tau pathologie stimuleert.

Door de recente ontdekking van specifieke tau-PET tracers die ons in staat stellen de neerslag van tau in de hersenen van levende patiënten te visualiseren, kunnen wij het verband tussen functionele netwerkkarakteristieken (zoals hyperactiviteit en topologie) en de verspreiding van tau in het brein van AD patiënten onderzoeken. Daarnaast zullen wij met behulp van een computermodel enkele mogelijke schade-mechanismen simuleren, in een poging factoren te identificeren die de kwetsbaarheid voor AD vergroten. Dit kan niet alleen leiden tot een beter begrip van de etiologie en risicofactoren geassocieerd met AD, maar ook tot mogelijke nieuwe aanknopingspunten voor

therapeutische interventies.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de MANTA-studie is het onderzoeken van op MEG gebaseerde netwerktopologie en 'activiteit afhankelijke degeneratie' als mechanismen in de stereotypische verspreiding van tau pathologie (18F-AV1451 retentie) in pre-klinische en klinische stadia van AD.

Specifieke onderzoeksvragen zullen geformuleerd worden, waaronder de volgende:

1. het vergelijken van op MEG gebaseerde oscillatoire activiteit, functionele/directionele connectiviteits- en netwerkmaten tussen pre-klinische en klinische stadia van AD om bewijs te vinden voor de 'activiteit afhankelijke degeneratie'-hypothese
2. het onderzoeken welke veranderingen in functionele netwerkkenmerken en oscillatoire activiteit overeenkomen met 18F-AV1451 retentie in elke fase van de ziekte
- 3a. in kaart brengen welke kenmerken van een gezond netwerk de verspreiding van 18F-AV1451 retentie voorspellen in elke fase van de ziekte
- 3b. in kaart brengen of voorspellende MEG-maten van de voorgaande ziekte-stadia de verspreiding van 18F-AV1451 retentie in het opeenvolgende ziekte-stadium beter voorspellen, vergeleken met voorspellende MEG-maten van een gezond netwerk, teneinde te evalueren of tau depositie reciproke schade aan het netwerk aanricht. Bijvoorbeeld voor de verspreiding van tau in AD zullen MEG-maten van MCI-patiënten worden gebruikt.
4. het onderzoeken van schade- en verspreidingsmechanismen in een dynamisch neurale netwerk teneinde de pathologische effecten op een 'large-scale' netwerk te voorspellen, en deze gemodelleerde uitkomst te vergelijken met de geobserveerde uitkomst van de tau en hyperactiviteitspatronen in de patiëntendata

Onderzoeksopzet

MANTA is een cross-sectionele, observationele cohort studie. Patiënten met de ziekte van Alzheimer in verschillende stadia van de ziekte zullen worden geïncludeerd (SCD, MCI en dementie met abnormale Alzheimer-specifieke amyloïd biomarkers). Daarnaast zal een groep jonge controles en oudere controles (patiënten met SCD met normale amyloïd biomarkers) worden geïncludeerd.

Nadat de proefpersonen het informed consent hebben afgerond en voldoen aan de inclusiecriteria (zoals beschreven in het volgende hoofdstuk), zullen zij een MEG-meting ondergaan in het MEG-centrum van het VU Medisch Centrum in Amsterdam. De jonge controles zullen tevens een MRI scan ondergaan om de plaatsing van de MEG-elektrodes tijdens co-registratie te kunnen bepalen (patiënten en oudere controles hebben reeds eerder een MRI scan ondergaan in het kader van de PET scan voor de TITAN, TRT AV-1451 en LUNAR-studie).

Patiënten zal worden gevraagd een vragenlijst over hun fysieke en mentale gezondheid, kwaliteit van leven en zorggebruik in te vullen.

In dit project zal gebruik worden gemaakt van reeds verzamelde PET- MRI- en NPO data van de TITAN, TRT AV-1451 en LUNAR studies.

Inschatting van belasting en risico

Deelname bestaat uit één 1.5-2 uur lang (2-2.5 uur voor controles) bezoek aan het VUmc, MEG centrum, waarin patiënten een MEG meting zullen ondergaan en een vragenlijst zullen invullen. Controles zullen tevens een MRI scan ondergaan.

Er is geen direct therapeutisch effect of ander voordeel van deelname aan deze studie; er zullen geen klinische besluiten worden gemaakt op basis van der resultaten. De test is non-invasief, kortdurend en pijnvrij. Risico's geassocieerd met deelname zijn nagenoeg te verwaarlozen. Overwachte bevindingen die kunnen leiden tot medische adviezen zullen te allen tijde worden besproken met patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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:

- Voldoen aan de diagnostische criteria voor SCD, MCI door Alzheimer of mogelijke Alzheimer
- Minstens 50 jaar oud
- Een 18F-AV1451 PET ondergaan of gepland hebben in het kader van de LUNAR, TRT AV-1451 of TITAN-projecten
- Bekende amyloid-status, Controles: leeftijd 20-30 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

- Cardiale pacemakers, ICD's en andere intra corporele apparaten welke interfereren met het MEG-signaal
- Ernstige claustrofobie
- Specifieke exclusie-criteria voor de 18F-AV1451 PET scan en MRI-scan, leidend tot exclusie van deelname aan de TITAN-, LUNAR of TRT AV-1451-studies, diskwalificeert patiënten automatisch van deelname aan de MANTA., Controles:
- Actuele cognitieve, neurologische of psychiatrische stoornis
- Gebruik van psychoactieve medicatie
- Contra-indicaties voor MRI-scan
- (Tand)implantaten, beugels, cardiale pacemakers en ICD's welke interfereren met het MEG-signaal
- Ernstige claustrofobie
- Actuele of geplande zwangerschap (zowel mondelinge (telefonisch interview) als schriftelijke (informed consent formulier) bevestiging)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-07-2018
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement

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	NL64638.029.18