

Vertalen van netwerk hyperexcitatie in preklinische familiale ziekte van Alzheimer.

Gepubliceerd: 28-09-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het voornaamste doel van de studie is het in kaart brengen van veranderingen in MEG-gebaseerde absolute power en E/I balans in de hippocampus en het globale brein van mensen in een zuivere preklinische fase van de ziekte van Alzheimer, ofwel niet...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49729

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

T-REX

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neurologische aandoeningen NEG
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Erfelijke Dementie, ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie, Hersennetwerken, Translationeel onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

MEG-gebaseerde maten van oscillerende hersenactiviteit in de hippocampus en globale hersenen gepresenteerd als absolute breedband power en E/I ratio (d.m.v. de analyse van $1/f$ van het powerspectrum en een nieuwe maat voor de functionele E/I balans (gebaseerd op detrended fluctuation analyse (DFA) en de amplitude envelop (power))).

Secundaire uitkomstmaten

MEG:

- Oscillerende activiteit in de hippocampus en de globale hersenen, gemeten als (gemiddelde) piekfrequentie en relatieve power in verschillende frequentiebanden (theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-30 Hz), and gamma (30-48Hz))
- Functionele connectiviteit tussen 2 of meer hersenregio's, gemeten met behulp van de amplitude envelope correlation coefficient (AECc)
- Organisatie van functionele hersennetwerken, met behulp van graaf theorie.

Neuropsychologische tests:

- Het cognitieve functioneren, gereflecteerd in score op verschillende cognitieve domeinen/MMSE (mini-mental state estimate)
- Indicatie van het werkgeheugen d.m.v. score op MEG-geheugentaak

Structurele MRI;

- Veranderingen in structurele hersennetwerken
- Volume van de grijze en witte stof
- Wittestofafwijkingen en microbloedingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks vele onderzoeken naar de onderliggende pathologie van de ziekte van Alzheimer is er nog steeds onvoldoende begrip over de onderliggende ziektemechanismen en geen effectieve behandeling beschikbaar. De ziekte van Alzheimer heeft een lange asymptomatische fase en gedetailleerde karakterisatie van deze preklinische fase van de ziekte is van groot belang voor goede vroegdiagnostiek en interventie. Recente studies suggereren dat neuronale excitatie/inhibitie (E/I) disbalans en netwerk hyperactiviteit belangrijke eerste symptomen zijn in de preklinische fase van de ziekte. Veranderingen in de E/I ratio en hersennetwerkfunctie kan worden gedetecteerd door middel van non-invasieve magnetoencefalografie (MEG), maar robuuste biomarkers voor vroege fase Alzheimer zijn er nog niet. Deze studie helpt inzichten te verkrijgen in de pathofysiologie van de zuivere preklinische vorm van de ziekte van Alzheimer en de resultaten vanuit dierstudies te vertalen naar de mens.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel van de studie is het in kaart brengen van veranderingen in MEG-gebaseerde absolute power en E/I balans in de hippocampus en het globale brein van mensen in een zuivere preklinische fase van de ziekte van Alzheimer, ofwel niet-demente dragers van dominant erfelijke Alzheimer mutaties (APP/PSEN1/PSEN2), om een vertaling te kunnen maken vanuit (preklinische) muismodellen van Alzheimer naar de mens.

De familiale Alzheimer 'gendragers' bieden een uitkomst om in een vroege fase van de ziekte, nog voordat symptomen optreden, veranderingen in hersenactiviteit te meten met behulp van MEG. Resultaten worden vergeleken met die van (preklinische) muismodellen van Alzheimer die genetisch sterk lijken op de 'gendragers'. Hiermee zal onderzocht worden of de neuronale netwerkbeschadigingen die worden geobserveerd in Alzheimermuizen vertaald kunnen worden naar observaties in de kliniek.

Daarnaast zal onderzocht worden of vergelijkbare veranderingen in

hersenactivatiepatronen gevonden kunnen worden in MEG-metingen van mensen in de vroege fase van sporadische ziekte van Alzheimer (deze data is al beschikbaar voor start van de studie).

Ten slotte zal gebruikt gemaakt worden van computer modellen en induced pluripotent stem cell (iPSC-) derived neuronale netwerken in vitro (afkomstig van huidcellen van gendragers) om een verklaring te vinden voor de veranderingen in hersenactivatie in de niet-demente Alzheimer patiënten.

Onderzoeksopzet

Proof-of-concept (N= 15), cross-sectioneel observationeel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Deelname bestaat uit een 3.5 uur lang bezoek aan het Amsterdam UMC, locatie VUmc, waarin patiënten een MEG meting, MRI scan en neuropsychologische test krijgen en enkele aanvullende vragenlijsten invullen en mogelijk een huidbiopsie procedure ondergaan (indien proefpersoon daar apart toestemming voor heeft verleend).

Aan deelname aan deze studie is geen direct therapeutisch effect of ander voordeel verbonden. De testen zijn non-invasief en kort van duur en veel uitgevoerd i.h.k.v. diagnostiek, waardoor er veel ervaring en expertise aanwezig is. Risico's geassocieerd met deelname zijn te verwaarlozen. Alleen voor mensen met ernstige claustrofobie kunnen een MRI of MEG als onprettig ervaren. Onverwachte bevindingen die kunnen leiden tot medische adviezen zullen te allen tijde worden besproken behandelend arts.

Het afnemen van een huidbiopsie benodigd een lokale verdoving, waar mogelijk een overgevoelige reactie bij kan optreden. Bij afname zal een bloeding optreden die meestal na enkele minuten vanzelf verdwijnt. Er is een geringe kans op infectie en littekenvorming. Huidbiopsie is ook een veel uitgevoerde diagnostische handeling.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV

NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

Criteria voor deelname is dat proefpersonen een dominant erfelijke vorm van de ziekte van Alzheimer hebben. Deelnemers moeten tenminste 18 jaar oud zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiële deelnemers met gediagnosticeerde dementie door de familiare ziekte van Alzheimer worden uitgesloten van deelname. Deelnemers die een pacemaker, ICD of ander intracorporaal apparaat hebben dat ernstig interfereert met het MEG-signaal kunnen ook worden uitgesloten van deelname. Deelnemers die voldoen aan contra-indicaties voor een MRI scan (zoals geïmplanteerde metalen), die huidige of geplande zwangerschap hebben en proefpersonen met ernstige claustrofobie worden ook uitgesloten van deelname.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL70688.029.20