

Een biomarker voor diepe hersenkernstimulatie bij cervicale dystonie

Gepubliceerd: 10-02-2022 Laatste bijgewerkt: 14-06-2024

(I) Onderzoeken van de rol van het cholinerge systeem en CBGTC-loop in de pathofysiologie van CD. (II) Het vinden van een biomarker voor de effectiviteit van DBS voor CD.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49897

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een biomarker voor diepe hersenkernstimulatie bij cervicale dystonie

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Dystonie, stoornis van de spierspanning

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Wetenschapsfonds Dystonie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coherentie, DBS, Dystonie, FEOBV

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

- Het verschil in FEOBV PET-binding tussen CD patiënten en controles, en de relatie met motor- en non-motor symptomen;
- Het verschil in intermusculaire coherentie tussen CD patiënten en controles, en de relatie met motor- en non-motor symptomen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

- Intermusculaire coherentie pre- en post-DBS en haar rol als voorspeller van het DBS-effect;
- Cholinerge binding pre-DBS en haar rol als voorspeller van het DBS-effect.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cervicale dystonie (CD) is een complexe hyperkinetische bewegingsstoornis die wordt gekarakteriseerd door abnormale bewegingen en houdingen van het hoofd en de nek, alsmede verscheidene non-motorische symptomen (NMS). De exacte pathofysiologie is tot op heden niet bekend. Op basis van elektrofysiologische- en beeldvormingsstudies wordt gedacht dat de oorzaak ligt in disfunctionele neuronale netwerken bestaande uit onder andere de basale ganglia, thalamus, het cerebellum en de cortices (CBGTC-loop). De activiteit van dit netwerk kan worden onderzocht met behulp van intermusculaire coherentie, gekwantificeerd aan de hand van elektromyografie (EMG).

In dit netwerk wordt een abnormale functie van acetylcholine voorgesteld. Het anticholinergicum trihexyfenidyl is een van de weinige effectieve medicamenten bij dystonie en patiënten hebben vaak last van cognitieve problemen; dit wijst

beiden op een cholinerge disfunctie.

Diepe hersenkernstimulatie (deep brain stimulation, DBS) van de globus pallidus interna (GPI) kan worden toegepast bij CD patiënten die niet reageren op medicamenteuze behandeling, met name botulinetoxine-injecties. Er zijn echter nog uitdagingen voor DBS. DBS is bijvoorbeeld niet effectief voor alle patiënten en de tijd die nodig is om het effect van de stimulatie te observeren, kan maanden in beslag nemen. Om deze behandeloptie te optimaliseren en geschikte kandidaten te selecteren voor behandeling met DBS, is het nodig dat er een biomarker komt die de verwachte respons van individuele patiënten kan voorspellen.

Met dit onderzoeksproject willen we de kennis over de pathofysiologie van CD vergroten door de CBGTC-loop en de activiteit van het cholinerge systeem van CD patiënten te onderzoeken. Vervolgens willen we deze kennis gebruiken om een biomarker voor de effectiviteit van DBS voor CD patiënten te ontwikkelen, rekening houdend met zowel de motorische als NMS.

Doel van het onderzoek

(I) Onderzoeken van de rol van het cholinerge systeem en CBGTC-loop in de pathofysiologie van CD.

(II) Het vinden van een biomarker voor de effectiviteit van DBS voor CD.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een single center prospectieve case-control studie.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: de patiëntengroep ondergaat de DBS-operatie als onderdeel van de standaardzorg. Ook onderdeel van deze standaardzorg zijn pre-operatief ($t=0$) een beoordeling van de motorische en NMS, evenals een algemeen consult over medicatiegebruik en medische voorgeschiedenis. Een anatomische MRI en een neuropsychologisch onderzoek worden uitgevoerd, alsmede een motorisch onderzoek dat op video wordt vastgelegd. Hieraan worden door ons 4 vragenlijsten toegevoegd met betrekking tot psychiatrische symptomen, moeheid en kwaliteit van leven die thuis kunnen worden ingevuld. Tijdens een extra bezoek zal een EMG-registratie en een FEOBV PET-scan worden gemaakt.

Na 12 maanden ($t=1$) worden de vragenlijsten en de EMG-registratie nogmaals herhaald.

De controles worden getest op dezelfde momenten als de patiënten en hun belasting bestaat uit de vragenlijsten, een verkort neuropsychologisch onderzoek, EMG-registratie, een cholinerge PET-scan en een anatomische MRI-scan met gadoliniumcontrast ten behoeve van de interpretatie en analyse van de gemaakte PET-scan. Na 12 maanden worden de EMG-registratie en de vragenlijsten herhaald.

Risico's: de risico's verbonden aan de beoordeling van klinische karakteristieken en de intermusculaire coherentie zijn minimaal. De PET-scan resulteert in een stralingsbelasting van 6,1 mSv per scan. Volgens de aanbevelingen van de International Commission of Radiological Protection (ICRP) is een dosis van 1-10 mSv per jaar voor vrijwilligers van wetenschappelijk onderzoek gelegen in de gemiddelde risicocategorie. Met 1 scan per jaar ontvangen deelnemers 6,1 mSv en valt onze studie dus in de gemiddelde risicocategorie. Aan de MRI-scan is geen stralingsrisico verbonden, de enige belasting is de injectie van contrastvloeistof (gadolinium).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om mee te kunnen doen aan deze studie, moeten CD patiënten voldoen aan de volgende criteria:

- Patiënten met een klinisch bevestigde diagnose van idiopathische CD en een leeftijd ≥ 18 jaar;
- Een levensverwachting van tenminste één jaar na operatie;
- Voor de patiënten in het EMG-deel: DBS-indicatie goedgekeurd door het DBS team van het ziekenhuis van de patiënt.

De inclusiecriteria voor de controle proefpersonen zijn:

- Leeftijd- en gendermatch met de deelnemende patiënten;
- Levensverwachting van tenminste één jaar na inclusie in de studie;
- Leeftijd ≥ 18 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een mogelijke proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, kan niet deelnemen aan deze studie.

CD-patiënten en controles:

- Relevante neurologische aandoeningen anders dan CD;
- Eerdere hersenoperatie;
- Onmogelijkheid om te stoppen met anticholinerge medicatie;
- Zwangerschap of borstvoeding gevend;
- Blootstelling aan een stralingsdosis voor medisch onderzoek, waarbij de maximale jaarlijkse dosis wordt overschreden;
- Contra-indicatie voor MRI-scan (MR incompatibele implantaten, risico op metalen deeltjes in de ogen, tattoos met rode pigmenten, overgevoeligheid voor contrastvloeistof);
- Claustrofobie.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	16-03-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	FEOBV PET scan
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2024
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	NL78606.042.21