

De etiologie en de mate van verminderde kwaliteit van leven, vermoeidheid en cognitieve , emotionele en affectieve dysfunctie bij patiënten met het syndroom van Cushing;- Prospectieve studies met behulp van structurele en functionele MRI, positron emissie tomografie, genetische en cerebrospinale vloeistof analyse -

Gepubliceerd: 24-05-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel van het onderzoek is 1) het verbeteren van de huidige kennis van het syndroom van Cushing, in het bijzonder van de spectra en het tijdsbeloop van de verminderde kwaliteit van leven, vermoeidheid en cognitie en 2) het bestuderen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50171

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De etiologie van verminderde QoL and cognitieve dysfunctie bij patiënten CS

Aandoening

- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen

Synoniemen aandoening

hypercortisolisme, ziekte van Cushing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, HRA Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Affectieve en emotionele dysfunctie, Cognitieve dysfunctie, Kwaliteit van leven, Syndroom van Cushing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen fMRI:

1. Volume van het totale brein en van structuren die belangrijk zijn voor het cognitief functioneren
2. Structurele connectiviteit en integriteit van de witte stof
3. Functionele connectiviteit van de hersenen gedurende rust en gedurende het testen van de cognitieve en emotionele functie

Andere primaire onderzoeksvariabelen:

1. Genetische analyse van polymorfismen in het glucocorticoid receptor gen en van genen die betrokken zijn bij het metabolisme en transport van glucocorticoiden
2. Biomarkers voor hersenschade
3. Cognitief functioneren
4. Kwaliteit van leven, moeheid scores, depressie- en angstscores, apathie

scores

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het endogene syndroom van Cushing (CS) is de verzamelnaam voor een aantal zeldzame aandoeningen gekenmerkt door chronisch glucocorticoïden (GC) overschot. GC spelen een kritische rol bij het controleren van vele hersenfuncties.

Cognitieve dysfunctie, psychiatrische stoornissen, vermoeidheid en verminderde kwaliteit van leven worden vaak waargenomen bij patiënten met actief CS.

Morfologische veranderingen in het centrale zenuwstelsel zijn ook gerapporteerd bij patiënten met CS. Deze negatieve effecten van hypercortisolisme lijken te verbeteren na een succesvolle behandeling, maar de eerdere blootstelling lijkt samen te hangen met persisterende veranderingen in hersenfunctie.

Hersenactiviteit is nog niet eerder bestudeerd met fMRI bij volwassen patiënten met actief CS.

Analyse van biomarkers in cerebrospinale vloeistof (CSF, hetgeen in Leiden niet wordt afgenomen bij dit onderzoeksproject) en serum wordt in toenemende mate gebruikt in onderzoek naar neurochemische en neurodegeneratieve processen.

Aangetoond is dat het patroon van neurodegeneratieve en inflammatoire biomarkers in CSF bij patiënten met CS in remissie niet verschilt van dat van gezonde personen. Echter, of hetzelfde geldt voor patiënten met actief CS is niet eerder bestudeerd. Bovendien zijn methoden voor het analyseren van biomarkers voor hersenbeschadiging in bloed recent ontwikkeld en deze zijn niet eerder in de context van hypercortisolisme onderzocht.

Van verschillende polymorfismen in het GC-receptor-gen wordt gesuggereerd dat ze de GC gevoeligheid reflecteren. Bovendien zijn de genetische varianten van de mineralocorticoïdereceptor, 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 1 en ATP binding cassette B1 genen mogelijk ook belangrijk voor de werking van GC's. Recente studies tonen aan dat GC gevoeligheid en pre-receptor regulatie van GC actie een rol kan spelen bij de langetermijn gevolgen van CS. De invloed van polymorfismen van het GC-receptor-gen en van genen betrokken bij het metabolisme en transport van GC op de cognitieve en emotionele functie bij patiënten met actief CS is niet eerder bestudeerd.

Een belangrijke beperking van de meeste eerdere studies met betrekking tot neurocognitieve gevolgen van hypercortisolisme zijn de kleine onderzoekspopulaties. Daarnaast zijn data van longitudinaal onderzoek zeer

schaars.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is 1) het verbeteren van de huidige kennis van het syndroom van Cushing, in het bijzonder van de spectra en het tijdsbeloop van de verminderde kwaliteit van leven, vermoeidheid en cognitie en 2) het bestuderen van de mechanismen achter de negatieve lange termijn consequenties op het centrale zenuwstelsel binnen deze domeinen na biochemische remissie.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectieve, case-controlled studie, die wordt uitgevoerd in drie centra. Patienten en gematchte controles zullen worden gerekruteerd in elk centrum.

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

- mannen en vrouwen met het syndroom van Cushing veroorzaakt door een ACTH producerend hypofyase adenoom of cortisol producerend bijnier adenoom
- leeftijd tussen de 18 en 65 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- syndroom van Cushing syndrome veroorzaakt door ectopische ACTH producerende tumoren
- syndroom van Cushing veroorzaakt door adrenocorticaal carcinoom
- Pseudo Cushing
- Subklinisch syndroom van Cushing
- Exogeen syndroom van Cushing
- Voorgeschiedenis van psychiatrische stoornis (niet gerelateerd aan syndroom van Cushing)
- Neurologische stoornissen die van invloed zijn op het centrale zenuwstelsel
- Hoge alcohol consumptie (meer dan 14 eenheden alcohol per week)
- Actieve maligniteit of behandeling voor een maligniteit in de afgelopen 2 jaar
- Hart falen (NYHC II-IV)
- Ernstige respiratoir insufficiëntie
- Ernstige gestoorde leverfunctie ALT en/of AST concentratie twee maal boven de upper limit of normal)
- Ernstige gestoorde nierfunctie (s-creatinine >150 µmol/L of GFR <45 ml/min)
- Zwangerschap of borstvoeding
- Elke andere ziekte/aandoening die naar de mening van de onderzoekers het cognitief functioneren significant aantast
- Contraindicatie voor MRI (Aanwezigheid van medische implantaten, metaal in het lichaam, claustrofobie)

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:	26-10-2018
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL58168.058.16