

De betrokkenheid van de hersenen in dystrofinopathien - uitgebreide functionele fenotypering van patienten met Duchenne en Becker spierdystrofie.

Gepubliceerd: 13-05-2022 Laatste bijgewerkt: 04-04-2025

In dit project willen we nagaan welke delen van het Duchenne gen verantwoordelijk zijn voor bepaalde klachten en symptomen op gebied van leren en gedrag.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51699

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIND

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ziekte van Becker, ziekte van Duchenne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University college London

Overige ondersteuning: EU H2020 en Duchenne Parent projecten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dystrophinopathien, Hersenen, MRI, Neuropsychologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze studie is het meten van de intelligentie door middel van de Wechsler Intelligence test. Aangezien er zowel kinderen als volwassenen meedoen, zal de geschikte versie voor de betreffende leeftijdsgroep gebruikt worden.

Secundaire uitkomstmaten

Intelligentie:

- o Raven 2 non-verbale Progressive Matrices

- Cognitieve functie:

- o Rey auditory learning task (ook wel 15 woordentaak)

- o NEPSY-II Taalbegrip

- o NEPSY-II woordenschat

- o NEPSY-II fonologisch bewustzijn

- o NEPSY-II inlevingsvermogen

- Aandachtsmetingen:

- o Fepsy reactie tijden

- Executieve functie:

- o BADS-C sleutelzoektaak

- Academische vaardigheden:

- o Een minuut leestest

- o Tempo test Automatiseren

- MRI

o hersen (sub-)volumes, corticale dikte, een voxelwijze vergelijking van de lokale verdeling van grijze en witte stof. Mogelijke volume veranderingen van subcorticale structuren zoals de hippocampus of de amygdala komen ook uit deze analyse.

o anatomische connectiviteit (mean diffusivity (MD) en fractional anisotropy (FA).)

o Resting state en taak gebaseerde analyse van functionele connectiviteit (ICA en Seed based)

o cerebrale perfusie met ASL

o Analyses van MR spectroscopie met GABA editing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leer en gedragsproblemen komen voor bij tenminste 50% van de patienten met Duchenne spierdystrofie (DMD). DMD is de meest voorkomende vorm van spierdystrofie op de kinderleeftijd, ondanks het feit dat het een zeldzame genetische aandoening is. Er worden in Europa jaarlijks ongeveer 800 nieuwe patienten gediagnostiseerd, en de prevalentie in de wereld is ~ 250,000 individuen. Er zijn verschillende studies die laten zien dat 25% van de DMD populatie cognitief beperkt is, en meer recente studies suggereren dat autisme en klinisch relevante hyperactiviteit in respectievelijk in ongeveer 20% en 25% van de jongens met DMD voorkomt. Een mildere variant van DMD, genaamd Becker spierdystrofie (BMD), heeft een vergelijkbare prevalentie en is ook geassocieerd met verschillende comorbiditeiten van het centrale zenuwstelsel (CNS). Hier is echter minder over bekend.

Verbeteringen in de standards of care voor DMD zorgen voor een verbeterde levensverwachting van deze patienten en patienten bereiken nu vaker de volwassen leeftijd. De comorbiditeiten van het CNS zullen echter invloed hebben op de kwaliteit en participatie van DMD en BMD patienten.

Er is op dit moment geen goede fenotypering die kan helpen bij het geven van een prognose over de CNS comorbiditeiten, aangezien de huidige databases (bijvoorbeeld de UK NorthStar registry) de nadruk leggen op motorische mijlpalen en de daarbij horende lichamelijke beperkingen van deze patienten. Het is daarom dringend nodig om het verloop en de uitkomsten in DMD and BMD patienten met een breed spectrum aan mutaties in het DMD gen te beschrijven. Dit kan informatie geven op het moment van de diagnose en daarna voor families, klinici en andere betrokkenen, en tegelijkertijd een groter begrip van de pathofysiologie en persoonlijke interventies mogelijk maken.

Doel van het onderzoek

In dit project willen we nagaan welke delen van het Duchenne gen verantwoordelijk zijn voor bepaalde klachten en symptomen op gebied van leren en gedrag.

Onderzoeksopzet

Observationeel case-control en cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Deze studie bevat geen invasieve metingen. Er is ook geen persoonlijk voordeel om deel te nemen. Deelnemers komen naar het onderzoekscentrum voor een halve dag; als er ook een MRI in het protocol zit komt hier 1.5 uur bij. Reiskosten worden vergoed en er wordt een tegoedbon van 20 euro gegeven voor deelname.

Contactpersonen

Publiek

University college London

Gower street 0
London WC1E6BT
GB

Wetenschappelijk

University college London

Gower street 0
London WC1E6BT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor DMD patienten:

- Man
- leeftijd 5-17 years
- genetisch bewezen diagnose van DMD
- genetische mutatie die de expressie van alleen Dp427 voorkomt (DMD Group 1: Dp427-/Dp140+) of zowel Dp427 als Dp140 (DMD Group 2: Dp427-/Dp140-); of alle isoformen (DMD group 3)
- corticosteroid gebruik of 10 dagen op/10 day of prednisolone of Vamorolone

Voor BMD patienten

- Man
- leeftijd 18-50 jaar
- genetisch bewezen diagnose van BMD
- genetische mutatie die de expressie van alleen Dp427 verlaagd (BMD Group 1), zowel Dp427 en Dp140 verlaagd (BMD Group 2), of die de expressie van Dp140 voorkomt terwijl de expressie van Dp427er wel is maar verlaagd is (BMD Group 3) of verlaging van alle isoformen (BMD Group 4).

Voor MRI gezonde controles:

- Man
- Leeftijd 5-50 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor DMD en BMD patienten:

- Geen moleculaire diagnose van DMD of BMD
- Mutatie die buiten de regio van interesse ligt
- elke andere ernstige co-morbiditeit of geplande chirurgische interventie binnen 6 maanden van de studie
- Onmogelijkheid om toestemming te geven (voor ouders/verzorgers en volwassenen). Dit zorgt ervoor dat de zeldzame patienten die ernstige leerproblemen hebben niet kunnen deelnemen, aangezien zij geen toestemming kunnen geven; MRI zal ook nog mogelijk zijn in deze patienten aangezien we geen gebruik maken van anesthesie. We voorzien dat deze groep vaker voor zal komen in e groep die geen enkele isform heeft. Om deze reden hebben we niet aangegeven hoeveel deelnemers in deze groep zullen worden gerecruteerd
- Geen Nederlands spreken

Voor de MRI gezonde controles:

- een spierziekte
- een aandoening aan de hersenen (zoals een zware hersenschudding in het verleden, congenitale afwijkingen aan de hersenen, epilepsie)
- Geen nederlands spreken

Algemene exclusie criteria voor de MRI:

- Claustrofobie
- Pacemakers en defibrilatoren
- zenuw stimulators
- Intracraniale clips
- Intraorbitale of intraoculaire metaal splinters
- Cochleaire implantaten
- Ferromagnetische implantaten (bijvoorbeeld een thoracaal implantaat voor scoliose)
- Niet in staat zijn om 45 minuten te liggen
- geen huisarts hebben
- ernstige leerstoornis waardoor algehele anesthesie nodig is voor de MRI

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-08-2022
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2025
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	NL79997.058.21