

ALS-Electrode: Nieuwe neuro-elektrische biomarkers van heterogene netwerkdegeneratie bij amyotrofische laterale sclerose voor het kwantificeren van de progressie en het resultaat in klinische studies

Gepubliceerd: 12-09-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Onze doelstellingen zijn om gelijktijdig EEG en EMG met hoge dichtheid op te nemen en om bronanalyse te gebruiken om de activiteit en communicatie in motorische en niet-motorische (onderliggende cognitieve) neurale netwerken tijdens rust en tijdens...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52587

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALS-Electrode

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

motorneuronziekte, spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ALS Stichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, EEG, EMG, MND

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ontdekte ALS biomarker(s) voor betrouwbare en vroege detectie, evenals onderscheid tussen verschillende ALS-subfenotypen en gezonde mensen op basis van verschillen in ERP's geïdentificeerd met behulp van EEG / EMG-experimenten met daaropvolgende bronlocalisatie.

Secundaire uitkomstmaten

- EEG- en EMG-gegevens (geanonimiseerde gegevens) voor bredere onderzoeksdoeleinden
- Beoordeling van het verschil in corticale netwerkdisfunctie in de cognitieve domeinen tussen verschillende ALS-subfenotypen en gezonde controles
- Kruisvalidatie tussen verkregen taakgebaseerde (ERP) en rusttoestandveranderingen in zowel motorische als cognitieve netwerken.
- Onderzoekspublicaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) of Motor Neuron Disease (MND) is een terminale neurodegeneratieve ziekte die leidt tot progressief verlies van motorische functies. Behandeling van ALS blijft een onopgeloste uitdaging

ondanks intensief onderzoek naar diagnose, prognose en therapie. Nieuwe therapieën en de kwaliteit van zorg na diagnose kunnen worden verbeterd door een vroege, meer gepersonaliseerde diagnose op individueel patiëtniveau, waardoor zorg op maat en geïndividualiseerde behandeling mogelijk is. Om de diagnose te personaliseren, is er behoefte aan betrouwbare kwantitatieve biomarkers, voor vroege detectie van het begin van de ziekte en om de verschillende subtypen van de ziekte te onderscheiden met verschillende symptomen en progressie.

In het motorische domein zijn verschillende biomarkers onderzocht voor gebruik bij ALS, b.v. motor-eenheidnummer-index (MUNIX), magnetische resonantie beeldvorming (MRI), elektromyografie (EMG) en elektro-encefalografie (EEG). Het diagnostische nut van deze technieken, met name de goedkope, niet-invasieve registratie van elektrische activiteit (EEG / EMG) is echter beperkt: de biomarkers zijn niet sterk gekoppeld aan de neurofysiologische mechanismen die bij ALS zijn aangetast. Daarom is het van belang om de elektrofysiologische signaturen die sensorimotorische netwerkcommunicatie patronen met betrekking tot elk subsysteem in functie en disfunctie weerspiegelen, te onderscheiden en te dissociëren, die op hun beurt kunnen fungeren als biomarkers. Dit doel kan worden bereikt met simultane EMG / EEG-opnamen.

In het cognitieve domein is aangetoond dat ALS-patiënten kunnen presenteren met frontotemporale dementie (FTD) (13%), significante cognitieve stoornissen (30%) en gedragsveranderingen (~ 50%) die leiden tot netwerkverstoring in orbitofrontal, frontotemporale en neurale paden van het fronto-striatum. Vanuit pathobiologisch perspectief is er een overlapping tussen ALS en neuropsychiatrische aandoeningen in populatie-gebaseerde studies (~ 30% van ALS-families hebben familiegeschiedenis van aandoeningen zoals schizofrenie) en genomische studies (4% polygene overlap tussen ALS en schizofrenie).

Alles bij elkaar geeft dit een overtuigend argument voor het bestuderen van de heterogeniteit binnen ALS in de context van een bredere verstoring van verschillende neurale netwerken, in plaats van op het niveau van individuele (motorische of niet-motorische) netwerken.

Doel van het onderzoek

Onze doelstellingen zijn om gelijktijdig EEG en EMG met hoge dichtheid op te nemen en om bronanalyse te gebruiken om de activiteit en communicatie in motorische en niet-motorische (onderliggende cognitieve) neurale netwerken tijdens rust en tijdens cognitieve en motorische taken te beoordelen. Deze doelstellingen worden bereikt door het uitvoeren van de rusttoestand (geen taak) en op taken gebaseerde event-related potential (ERP) -paradigma's; bijv. mismatch negativiteit (MMN), aanhoudende aandacht voor response taak (SART) en Stroop-test. Bronlocalisatiemethoden zullen worden toegepast op de verzamelde EEG / EMG-gegevens, evenals op ongecontroleerde clustering van de metingen van de netwerkfunctie.

De belangrijkste doelstellingen van ons project ALS-elektrode zijn:

1. het cross-sectionele en longitudinale definiëren van de verstoorde rusttoestand netwerken (met inbegrip van de communicatie tussen de primaire motor cortices en tussen de frontale-pariëtale netwerken), met behulp van EEG bron en connectiviteitsanalyse; en om de motorische en cognitieve aard van de beperkingen te identificeren door correlaties met neuropsychologische batterijen, motorprestatiemetingen en structurele MRI.
2. Het identificeren van biomarkers van verstoring in niet-motorische netwerken geassocieerd met functionele neuropsychologische taken met behulp van evoked response potentials (ERP's). Deze analyse omvat gedragsmatige prestatie maatstaven zoals Mismatch Negativity (MMN), SART, Stroop en andere taken, evenals de bijbehorende source-gelocaliseerde EEG-activiteit en connectiviteit die cognitieve netwerken (met betrekking tot frontale disfunctie) ondervragen, tegen experiment controle-omstandigheden (oefen- en motoreffecten) en op leeftijd / geslacht afgestemde controles.
3. Het identificeren van biomarkers van verstoring in motorische netwerken met behulp van cortico-musculaire communicatie. De signaturen van cortico-musculaire communicatie 'imagen' en kwantificeren van de verstoring van bredere corticale projecties naar het ruggenmerg tijdens actieve motorische taken.

Daarbij is ons doel om het begrip van ALS-pathologie te vergroten en nieuwe, goedkoop te meten biomarkers te identificeren die deze neurodegeneraties en hun subfenotypen van gezonde individuen kunnen onderscheiden. Dergelijke biomarkers hebben toepassingen in ziekteprognostiek en meting van therapeutische activiteit van neurotherapeutische kandidaten. Succesvolle discriminatie van de elektrofysiologische kenmerken kan worden gebruikt om ALS te diagnosticeren, wat ook nuttig kan zijn in termen van betere patiëntenzorg en de ontwikkeling van nieuwe neuro-motorische revalidatie.

Onderzoeksopzet

Observatieonderzoek, cross-sectioneel en longitudinaal ontwerp.

Inschatting van belasting en risico

Ernstige risico's met lage waarschijnlijkheid: net als bij elke opname is er een risico op een elektrische schok, defect van het apparaat, enz. Het apparaat is CE (Conformité European) gecertificeerd met betrekking tot de elektromagnetische compatibiliteit en elektrische veiligheid voor onderzoeksdoeleinden. Het opnamesysteem wordt gevoed vanuit een batterij en verbonden met een computer met behulp van optische technologie (dus elektrisch geïsoleerd van het elektriciteitsnet); Bijgevolg zijn de risico's verbonden aan dergelijke incidenten erg laag, vergelijkbaar met veel dagelijkse situaties. Voorbijgaande goedaardige risico's met lage waarschijnlijkheid: de risico's van

de procedures die worden uitgevoerd tijdens het opzetten en vastleggen van het experiment zijn laag. De proefpersonen kunnen allergische reacties op de opnamegels vertonen (hoewel dit een uitsluitingscriterium is) die met medicijnen kunnen worden beheerd. Dit is naar verwachting uiterst zeldzaam, zo niet buiten de mogelijkheden.

Waarschijnlijke ongemakken: de experimenten kunnen saai of vermoeiend zijn voor sommige patiënten omdat het nodig is om langer dan een uur in zittende positie te blijven. Mensen moeten mogelijk hun haar wassen na het experiment. Het verwijderen van medijntapes op hand en onderarm kan bij sommige patiënten pijnlijk of ongemakkelijk zijn. De experimentator zal maximale zorg gebruiken om dergelijke ongemakken te minimaliseren door beperkte mobiliteit aan de patiënt toe te staan **tussen de opnamesessies.

Andere risico's: andere risico's van deelname aan het experiment worden als minimaal beschouwd en niet groter dan de normale levensduur van de deelnemer.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

1. Behoren tot één cohort van belang
 - a. ALS-patiënten: definitief, waarschijnlijk, waarschijnlijk(laboratorium-ondersteund) of mogelijk ALS volgens de herziene El Escorial-criteria (Brooks et al., 2000)
 - b. PMA / PLS-patiënten: patiënten met klinische diagnose van PMA of PLS, na uitsluiting van andere ziekten.
 - c. Asymptomatische dragers: dragers van ALS-gerelateerde gen-mutaties zonder neurologische symptomen geassocieerd met ALS
 - d. Gezonde controles: op leeftijd en geslacht afgestemd op patiëntengroepen, intact fysiek vermogen om deel te nemen aan het experiment
2. Leeftijd 18-80 jaar (inclusief)
3. In staat om de gegeven onderzoeksinformatie grondig te begrijpen; heeft de informed consent ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria voor alle deelnemers:

- Zwangerschap
- Geschiedenis van groot hoofdtrauma
- Elke medische aandoening geassocieerd met neuropathie (bijvoorbeeld diabetes), transiënte ischemische aanval, beroerte, epilepsie, epileptische aandoening, hersentumoren en andere comorbiditeiten (bijvoorbeeld humaan immunodeficiëntievirus)
- Alcohol-afhankelijkheidssyndroom, huidig **gebruik van neuroleptische medicatie of hoge dosis psychoactieve medicatie
- Geschiedenis van reactie of allergie voor opnameomgevingen, apparatuur en de opnamegels
- Tracheostomie, tracheostomale beademing van elk type of frequente behoefte aan (niet) invasieve beademing

Verdere exclusiecriteria voor patiënten:

- Onvoldoende dominante handfunctie om knopdrukken (SART / Stroop) en / of motortaken uit te voeren

Verdere exclusiecriteria voor gezonde controles en asymptomatische dragers: geschiedenis van neuromusculaire, neurologische of actieve psychiatrische aandoeningen.

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:	14-01-2020
Aantal proefpersonen:	330
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	EEG;EMG
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL70373.041.19