

# Onderzoek naar ionkanaalafwijkingen in ALS met oppervlakte EMG en hoge-resolutie ultrasound

Gepubliceerd: 11-12-2019 Laatst bijgewerkt: 16-11-2024

Het hoofddoel is het identificeren van ionkanaalafwijkingen in perifere zenuwvezels bij individuele patiënten met ALS dat bijdraagt aan hun afsterven door het bepalen van de associatie met ionkanaalfunctie testen in perifere motor neuronen en...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Neuromusculaire aandoeningen                        |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55763

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Ionkanaalafwijkingen in ALS

### Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

### Synoniemen aandoening

amyotrofische laterale sclerose, neuromusculaire ziekten

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** ALS Stichting Nederland

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Amyotrofische laterale sclerose, EMG, Neuromusculaire ziekten, Ultrageluid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1. Axonale excitability variabelen in de n. medianus zenuw aan de pols om ionkanaalafwijkingen te bepalen. Elke meting bestaat uit 4 subtests, waaronder:  
(i) LA / SDTC dat de activering van persistente Na-kanalen weerspiegelt, (ii) threshold elektrotonus dat de rust membraan potentiaal weerspiegelt, (iii) de stroom/spanning (I / V) relatie dat de activiteit van langzame K-kanalen en HCN-kanalen weerspiegelt, (iv) de recovery cycle dat het herstel van transiente Na-kanaal inactivering weerspiegelt.
2. Klinische parameters betreffende de functionele staat (ALS FRS-R vragenlijst), overleving en tijd tot ademhalingsondersteuning.

### Secundaire uitkomstmaten

1. Sonografische variabelen (aantal fasciculaties - in de n. medianus zenuw innerverende spier en zenuwgrootte - doorsnee oppervlakte van zenuw in de onder- en bovenarm) met ultrageluid.
2. Demografische gegevens en patiënt karakteristieken (leeftijd, geslacht, gewicht, medische geschiedenis, ziekteduur), en resultaten van routine genetisch onderzoek (sporadisch en familiair ALS met genetische mutaties b.v. C9orf72).
3. Gegevens van routine EMG en CMAP scan onderzoek (EMG eigenschappen van betrokken van de perifere motor neuronen).

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een verwoestende aandoening die wordt gekenmerkt door de progressieve degeneratie van centrale en perifere motorische neuronen. Overleving varieert aanzienlijk tussen patiënten vanwege verschillende genetische en pathofysiologische mechanismen die bijdragen aan de ziekte. Een grote uitdaging is om deze mechanismen te identificeren en gevoelige biomarkers te vinden om de effectiviteit van de behandeling bij mensen direct te meten. Een veelbelovende component voor ziektemodificerende behandeling zijn ionkanalen in zenuwvezels waarvan hun afwijkingen geassocieerd zijn met degeneratie van motor neuronen bij ALS.

Prikkelbaarheidstudies ('excitability') in perifere zenuwen bij mensen geven aan dat de veranderingen in axonale prikkelbaarheid van perifere motorische zenuwvezels, veroorzaakt door de veranderende werking van ionkanalen, een belangrijk vroeg mechanisme is bij ALS, dat voorafgaat aan klinische verslechtering. Tot nu toe zijn de meeste prikkelbaarheidstudies uitgevoerd nadat de diagnose is gesteld. Deze onderzoeken hebben daarom geen betrekking op behandelingsnaïeve patiënten, die hoogst relevante, maar subtiele verschillen in ionkanaalstoornissen kunnen maskeren. Bovendien biedt de diagnostische fase de mogelijkheid om hun stoornissen zo vroeg mogelijk te bepalen in spieren nog zonder klinische symptomen. Ionkanaal stoornissen zijn verder gesuggereerd om fasciculaties te vergemakkelijken, een klinisch kenmerk bij ALS. Hoge resolutie echografie wordt steeds vaker gebruikt in de diagnostische fase van ALS om de aanwezigheid van fasciculaties te beoordelen. Vergeleken met standaard invasieve naald-EMG om de aanwezigheid van fasciculaties te beoordelen, heeft echografie met hoge resolutie het voordeel dat het niet-invasief is en een groot deel van de onderzochte spier in beeld kan brengen, wat comfortabeler is voor patiënten en bias verminderd omdat de hele spier bekeken kan worden. Naast het beoordelen van fasciculaties van in perifere motorische zenuwvezels, vormt het ook een praktische techniek waarmee de morfologische veranderingen van degeneratie van motor neuronen kan worden vastgelegd. Het kan daarom een \*\*aanvullende relevant diagnostische techniek zijn, als aanvulling op de huidige klinische elektrodiagnostische onderzoeken.

Dit project heeft als doel om ionkanaalstoornissen in perifere motorische axonen van individuele ALS-patiënten te identificeren, die bijdragen \*\*aan het afsterven van deze axonen, en het toepassen van moderne meettechnieken die het verlies, functie en morfologie van axonen kan kwantificeren. Dit is belangrijk omdat momenteel beschikbare geneesmiddelen de ionkanaalstoornissen zodanig kunnen wijzigen dat het afsterven van deze zenuwen kan worden vertraagd of vermeden. Beoordeling bij een grote groep individuele patiënten is noodzakelijk omdat moleculaire, biologische mechanismen tussen patiënten kunnen verschillen,

en die daarom ook verschillende praktische implicaties kunnen hebben bij de diagnose van deze patiënten.

## **Doel van het onderzoek**

Het hoofddoel is het identificeren van ionkanaalafwijkingen in perifere zenuwvezels bij individuele patiënten met ALS dat bijdraagt aan hun afsterven door het bepalen van de associatie met ionkanaalfunctie testen in perifere motor neuronen en overleving van patiënten met ALS met behulp van excitability testen.

Secundaire doelen zijn:

1. Het bepalen van de unieke eigenschappen van ionkanaalafwijkingen dat helpt bij het verder ontleden van de pathofysiologische processen bij ALS.
2. Het verkennen van de diagnostische potentie van excitability testen en hoge-resolutie ultrageluid bij patiënten met een verdenking op ALS door onderscheidende kenmerken van ionkanaalafwijkingen te bepalen dat helpt bij het identificeren van ALS vroeg in het ziekteproces.
3. Op basis van de meest onderscheidende markers, gaan we een geoptimaliseerd protocol definiëren dat kan worden geïmplementeerd in toekomstige klinische onderzoeken en in de klinische praktijk.

## **Onderzoeksopzet**

Het betreft een observationele single-center studie. Het onderzoek wordt uitgevoerd op de afdeling Neuromusculaire ziekten van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. De duur is afhankelijk van het inclusiepercentage dat met huidige schattingen is vastgesteld op 3 jaar.

## **Inschatting van belasting en risico**

Alle metingen in deze studie zijn niet-invasief en vormen een uitbreiding op het standaard klinisch diagnostisch onderzoek. Er zijn geen risico's bekend voor de opnames op basis van de literatuur en onze ervaring in eerdere onderzoeken met hoge-resolutie ultrageluid, prikkelbaarheidsmetingen en zenuwgeleidingonderzoek. De grootste belasting betreft de tijd die het kost voor de deelnemers. De elektrische pulsjes kunnen wat onprettig aanvoelen, maar worden over het algemeen goed verdragen. De huid kan kort rood kleuren door de gel van de elektrode. Patiënten zullen indirect baat hebben bij het onderzoek, omdat er meer kennis verkregen zal worden over pathologische mechanismen in ALS die op hun beurt kunnen leiden tot de ontwikkeling van behandelstrategieën gericht op het beschermen van de motorische zenuwcellen. In het specifieke geval van familieleden verwachten we dat onderzoek naar zenuwafwijkingen vragen zouden kunnen opwekken over de kans om de ziekte in de toekomst op te lopen. Mochten hierover vragen ontstaan, dan kunnen ze verwezen worden naar de

afdeling Klinische Genetica voor verdere advies en informatie.

## 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)

- Leeftijd  $\geq$  18 jaar
- Getekende informed consent
- Patiënten met een verdenking op MND en een verwijzing voor EMG onderzoek, gezonde

controles en familieleden van patiënten met MND bij wie een genetische mutatie is aangetoond

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Leeftijd < 18 jaar
- Aanwijzingen voor een andere neuropathie dan MND inclusief carpal tunnel syndroom (CTS) en polyneuropathie
- Andere fysieke, psychologische, familiäre, sociologische of geografische condities die medewerking met het protocol bemoeilijkt. Beoordeling is aan de onderzoekers

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                              |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                                 |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                             |
| Controle:        | Geneesmiddel                                        |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk                           |

### **Deelname**

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 27-07-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 400                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## **Ethische beoordeling**

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 11-12-2019 |

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 31-03-2022       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 19-07-2023       |
| 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     | NL69267.041.19 |