

De invloed van sacrale neuromodulatie op hersengebieden die betrokken zijn bij het gevoel van blaasvulling in patiënten met overactieve blaas door middel van fMRI

Gepubliceerd: 13-07-2022 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Primaire doel: Het identificeren van hersenactivatie uitgelokt door blaassensatie bij blaasvulling in patiënten met een geïmplantatied sacrale neuromodulatie systeem als behandeling voor overactieve blaas (OAB), vergeleken met een baseline in OAB...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Urinewegen tekenen en symptomen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56105

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

fMRI studie naar de invloed van sacrale neuromodulatie op hersenactiviteit

Aandoening

- Urinewegen tekenen en symptomen

Synoniemen aandoening

Overactieve Blaas Syndroom (OAB) / Overactieve Blaas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Humane Meetmodellen 2.0

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: functionele MRI, Overactieve blaas, Sacrale Neuromodulatie, Urodynamica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We hebben BOLD signaal intensiteit veranderingen gemeten in vooraf bepaalde supraspinale interessegebieden (regions of interest = ROI), zoals periaqueductale grijs, pons, insula, anterieure cingulate cortex, thalamus, hypothalamus, supplementaire motorische schors en de prefrontale cortex, tijdens het uitvoeren van een fMRI scan in relatie tot specifieke condities, namelijk laag versus hoog blaasvolume. De patiënten registreren hun blaassensatie tijdens de fMRI scan. Dit wordt drie keer uitgevoerd tijdens drie verschillende bezoeken; eenmaal voorafgaand aan de ingreep, eenmaal tijdens de testfase van sacrale neuromodulatie (korte termijn) en eenmaal 3 maanden na implantatie van het definitieve systeem (lange termijn). Dit zal hopelijk meer inzicht geven in het werkingsmechanisme van sacrale neuromodulatie, wat kan leiden tot een verbeterde evaluatie van patiënten die in aanmerking kunnen komen voor behandeling met sacrale neuromodulatie.

Secundaire uitkomstmaten

- De fMRI wordt tweemaal tijdens behandeling gemaakt: 2-5 dagen na de implantatie van de testfase van neuromodulatie uitgevoerd, en voor een tweede keer 3 maanden later. Hiermee wordt het verschil tussen korte en lange termijn

activatie patronen van de hersenen tijdens sacrale neuromodulatie vergeleken, evenals verschillen tussen gezonde proefpersonen en de OAB groep.

- Er wordt een vergelijking gemaakt tussen responders en non-responders,

waarbij er gekeken wordt naar mogelijke structurele verschillen in

hersenactivatie tijdens pre-implantatie fase. Dit kan bijdragen aan de

evaluatie van patiënten die een indicatie hebben voor behandeling met sacrale

neuromodulatie, evenals verschillen tussen gezonde proefpersonen en de OAB

groep.

- De hoeveelheid blaasvulling en de blaassensaties worden vergeleken voor en na

implantatie van sacrale neuromodulatie, en dit wordt gecorreleerd aan de

veranderingen in hersenactivatie, evenals verschillen tussen gezonde

proefpersonen en de OAB groep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten die gediagnosticeerd zijn met overactieve blaas syndroom (OAB), komen in aanmerking voor behandeling met sacrale neuromodulatie wanneer andere behandelingen zoals fysiotherapie, medicatie of botox hebben gefaald. Ondanks het feit dat sacrale neuromodulatie al sinds de jaren 90 van de vorige eeuw uitgebreid toegepast worden, is het exacte werkingsmechanisme en het effect van de stimulatie op hersenactiviteit tijdens blaasvulling en aandrang nog steeds niet bekend. Het is dan ook nog niet te voorspellen welke factoren leiden tot een succesvolle behandeling met sacrale neuromodulatie, en welke patiënten goed zullen reageren op deze therapie. Daarom wordt momenteel gebruik gemaakt van een tweedelige implantatiefase. Hierdoor kan het systeem eerst getest worden, en wordt duidelijk of een specifieke patiënt baat heeft bij de behandeling, voordat het totale systeem wordt geïmplantéerd.

Het effect van sacrale neuromodulatie op de hersenactiviteit is eerder bestudeerd. In deze onderzoeken werd gebruik gemaakt van fMRI of PET-CT scans, en werd getoond dat sacrale neuromodulatie zorgt voor een veranderde

hersenenactivatie in vergelijking met de hersenenactiviteit vóór behandeling met sacrale neuromodulatie. Deze resultaten zijn echter nog niet eenduidig, en geven nog geen duidelijk antwoord. Het uitvoeren van meer studies zou kunnen bijdragen aan het begrijpen van het werkingsmechanisme van sacrale neuromodulatie.

Deze studie zal het effect van sacrale neuromodulatie op de hersenenactiviteit tijdens blaasvulling in beeld brengen, en zo hopelijk meer duidelijkheid over dit werkingsmechanisme vergaren. Door het gebruik van een ultra-high field 7T fMRI scanner kunnen hersenstam nucleus tot in detail bestudeerd worden. Activatiepatronen binnen het periaqueductale grijs (PAG) en de relatie tussen het PAG en andere hersen regio's geassocieerd met mictie en continentie kunnen in beeld gebracht worden. Aangezien de hersenenactiviteit voor het eerst in deze populatie tot in detail onderzocht wordt, is dit onderzoek van grote waarde en nieuw in vergelijking met eerdere studies. Bovendien is deze studie een uitbreiding van een eerdere studie uitgevoerd in dit centrum, welke het verschil in hersenenactiviteit tijdens blaasvulling in vrouwen met en zonder OAB onderzoekt. Deze twee studies complementeren elkaar, en geven de mogelijkheid nog meer kennis op te doen over de pathologie en behandelopties in deze patiëntengroep. Het ultieme doel is om een betere patiëntselectie mogelijk te maken in de toekomst, waardoor slechts een enkele ingreep nodig zal zijn in geschikte patiënten. Dit zal zowel de belasting voor de patiënt, het complicatie risico als de kosten doen verlagen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het identificeren van hersenenactivatie uitgelokt door blaassensatie bij blaasvulling in patiënten met een geïmplantéerd sacrale neuromodulatie systeem als behandeling voor overactieve blaas (OAB), vergeleken met een baseline in OAB patiënten zonder behandeling en een controlegroep zonder OAB en zonder behandeling, door fMRI tijdens geassocieerde blaas sensatie metingen.

Sedundaire doel:

- Het vaststellen van het verschil in hersenenactiviteit tijdens blaasvulling na korte en lange termijn behandeling met sacrale neuromodulatie, en vergeleken met gezonde proefpersonen.
- Het vaststellen van de blaassensatie gemeten door de *visual analogue scale (VAS)* en 4-punts score voor urgency tijdens conventionele urodynamisch onderzoek in de fMRI scan, vergelijkend voor en na implantatie van sacrale neuromodulatie, en vergeleken met gezonde proefpersonen.
- Het vaststellen van de correlatie tussen blaasvulling en de sensatie van blaasvolume door de patiënt, vergelijkend voor en na implantatie van sacrale neuromodulatie, en vergeleken met gezonde proefpersonen.
- Het vaststellen van ernst van de symptomen, last van de symptomen en kwaliteit van leven door het gebruik van retrospectieve vragenlijsten (ICIQ-OAB, ICIQ-OABqol) en een 3-daagse mictielijst als achtergrondinformatie, vergelijkend voor en na implantatie van sacrale neuromodulatie, , en vergeleken

met gezonde proefpersonen.

- Het vaststellen van de angst en depressie status van proefpersonen door het afnemen van de HADS vragenlijst, vergelijkend voor en na implantatie van sacrale neuromodulatie, en vergeleken met gezonde proefpersonen.
- Het vaststellen van de ernst en last van seksuele problematiek geassocieerd met OAB, door het afnemen van de ICIQ-FLUTSsex vragenlijst, vergelijkend voor en na implantatie van sacrale neuromodulatie, en vergeleken met gezonde proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Alle patiënten krijgen een behandeling met sacrale neuromodulatie, met de intentie de OAB symptomen te behandelen. De studie richt zich op het identificeren van hersengebieden die betrokken zijn bij het gevoel van blaasvulling en beïnvloed worden door sacrale neuromodulatie, door het gebruik conventionele urodynamisch onderzoek in combinatie met blaassensatie metingen tijdens een fMRI scan.

Deze studie heeft een open, ongecontroleerd, pretest-posttest groep design. Proefpersonen worden geworven via de urologische polikliniek in het MUMC+ en Erasmus MC. Zij krijgen de eerste informatie over de studie van een uroloog of de verpleegkundige die de neuromodulatiezorg voorziet, en de patiënten aanmeldt voor de ingreep. De onderzoeker geeft telefonisch aanvullende informatie. Na de bedenktijd van 1 week neemt de onderzoeker opnieuw contact op, om te horen of er nog vragen zijn en of er interesse is in deelname. Indien dit zo is, wordt een screeningsafspraak gepland. Patiënten hebben hier opnieuw de mogelijkheid om vragen te stellen, en vervolgens wordt informed consent verkregen voordat enige studie-gerelateerd handelingen worden uitgevoerd. Na deze screeningsafspraak zal de studie starten, indien de patiënt geïnccludeerd kan worden. De proefpersonen zullen maximaal 4 extra visites krijgen in vergelijking met de reguliere behandeling (1 screeningsvisite, 2 of 3 aparte scan sessies).

Gezonde proefpersonen worden gewonnen via flyers en advertenties. De onderzoeker zal ook hen telefonisch en per e-mail informatie omtrent het onderzoek verschaffen waarna 1 week bedenktijd gehanteerd zal worden alvorens een screeningsafspraak ingepland wordt.

De implantatie van de sacrale neuromodulator bij OAB patienten zal zoals volgens standaard protocol in twee stappen uitgevoerd worden. Deze tweezijdige procedure bevat een testfase van 2 weken, die noodzakelijk is om het effect van de behandeling en dus de indicatie tot het implanteren van een definitief systeem vast te stellen. Een goed effect wordt bereikt bij minimaal 50% verbetering van een van de urologische klachten (urgency, frequency, mictievolume en urineverlies), gemeten middels een 3-daagse mictielijst die zowel voor als tijdens de testfase door de proefpersoon wordt ingevuld. Tijdens de eerste ingreep wordt de lead geïmplantéerd in de foramen S3 (of in sommige gevallen in foramen S4), en geconnecteerd aan een extern testkastje. Wanneer de patiënt een goed effect op de therapie laat zien, zal de lead tijdens een

tweede ingreep worden verbonden aan de interne pulsgenerator (IPG). Deze IPG wordt in de gluteus maximus geïmplant. In het geval dat de patiënt weinig of geen effect van de therapie heeft, zal het gehele testsysteem worden verwijderd tijdens de tweede ingreep.

Er zijn 2 studiegroepen die worden gedefinieerd als: gezonde vrijwilligers zonder OAB die geen interventie ondergaan en OAB patiënten met of zonder detrusoroveractiviteit (DO), die in aanmerking komen voor behandeling met sacrale neuromodulatie.

Alle gezonde vrijwilligers zullen dezelfde studiehandelingen en -onderzoeken ondergaan in dezelfde volgorde.

Alle studiepatiënten die voldoende effect hebben van sacrale neuromodulatie zullen in totaal 2 (Erasmus MC) of 3 (MUMC+) scan sessies krijgen, tweemaal door middel van een 7T fMRI scan en eenmaal door middel van een 3T fMRI scan bij Scannexus in Maastricht. Tijdens deze sessie wordt de blaas gevuld via natuurlijke diurese en de proefpersoon voert een taak uit betreffende het gevoel van blaasvulling (IUSS en VAS score). Bij patiënten die geen baat hadden van sacrale neuromodulatie, en waarbij de testfase wordt verwijderd, zullen ook in het MUMC+ 2 in plaats van 3 fMRI scan uitgevoerd; de fMRI scan tijdens lange termijn follow-up komt dan te vervallen. Deze patiënten verlaten de studie na het verwijderen van de testfase.

Verloop van de studie: Na start van de studie wordt er een SR-BD (sensation related bladder diary) en vragenlijsten ingevuld (reguliere zorg), waarna een baseline fMRI scan wordt gemaakt (studie- voor zowel gezond als OAB).

Vervolgens wordt de testfase van sacrale neuromodulatie geplaatst op de operatiekamer (reguliere zorg, enkel OAB). 2-5 dagen hierna wordt de 2e fMRI scan gemaakt (studie). De patiënt vult vervolgens een SR-BD en de vragenlijsten tijdens de testfase in (reguliere zorg), en krijgt aan de hand van de uitkomsten een explantatie van het testsysteem of een implanatie van de IPG op het chirurgisch dagcentrum (reguliere zorg). Vervolgens vult de patiënt 3 maanden na implantatie opnieuw een SR-BD en vragenlijsten in (studie), en wordt de laatste fMRI scan gemaakt (studie) - enkel in het MUMC+.

Na de laatste fMRI sessie, of na verwijderen van de testfase bij onvoldoende effect, worden alle gegevens verzameld en de deelname aan de studie is voltooid.

Inschatting van belasting en risico

De meeste onderzoeken die tijdens het onderzoek worden uitgevoerd (lichamelijk onderzoek, plasdagboek en vragenlijsten) maken deel uit van de standaardzorg voor patiënten die in aanmerking komen voor neuromodulatie, en vormen geen extra risico voor de proefpersonen. De zwangerschapstest is een extra test tijdens deze studie, maar vormt ook geen extra risico voor de patiënten. Hoe deze vragenlijsten en het dagboek moeten worden ingevuld, wordt zorgvuldig aan de patiënten uitgelegd. We besteden aandacht aan het feit dat ze na elke mictie het dagboek moeten invullen, om de resultaten zo nauwkeurig mogelijk te houden.

De mogelijke fysieke belasting van de fMRI-scan wordt in de volgende paragraaf toegelicht. Een urodynamisch onderzoek maakt deel uit van de reguliere work-up voor neuromodulatie. De procedure wordt zorgvuldig uitgelegd, evenals de mogelijke risico's.

Voor de individuele proefpersonen zal er geen extra persoonlijk voordeel zijn, maar er zal worden uitgelegd dat de proefpersonen bijdragen aan het verbeteren van het begrip en mogelijke toekomstige behandeling van OAB. De geïnvesteerde tijd wordt toegelicht in de informatiebrief. De fMRI scan is voor de meeste deelnemers een nieuw concept en wordt hieronder verder toegelicht.

fMRI

1.5T en 3T MRI-scanners worden veel gebruikt in de reguliere patiëntenzorg. Een statisch magnetisch veld tot 14T of meer is niet schadelijk voor biologisch weefsel, maar de toegepaste radiofrequentie en MR-gradiënt kunnen het menselijk lichaam beïnvloeden via verwarming (specifieke absorptiesnelheid (SAR)) of perifere stimulatie. Daarom worden limieten van de radiofrequentie (RF) en magnetische resonantie (MR) gradiënt gecodeerd in de MRI-scanner.

Gecertificeerde gebruikers zullen altijd onder deze limieten blijven, waardoor scannen onschadelijk is. Bij het scannen van de proefpersonen in dit onderzoek wordt gegarandeerd dat de MRI-veldspecificaties die in de productbrochures van het sacrale neuromodulatiesysteem worden vermeld, niet worden overschreden. Andere metalen voorwerpen kunnen echter niet in het scannergebied van de MRI-scanner worden gestoken. Daarom worden proefpersonen met metalen prothesen, niet-MRI-veilige pacemakers, metalen clips op bloedvaten, metalen delen in het oog, een spiraaltje (behalve de Mirena, een hormonaal spiraaltje), metalen beugels en andere metalen voorwerpen van de studie geëxcludeerd. Voorafgaand aan het scannen vullen alle proefpersonen een formulier in om te screenen op deze metalen voorwerpen.

Hoewel 7T MRI onschadelijk is als er rekening wordt gehouden met contra-indicaties en indien bediend door gecertificeerde gebruikers, kan een klein aantal mensen (5%) duizeligheid of misselijkheid ervaren bij het betreden van de scanner. Het vertragen van de in- en uitschijftijd van de patiënt in het magnetische veld, zal deze symptomen minimaliseren. Ook kan een klein aantal mensen tijdens de scan een metaalachtige smaak in hun mond ervaren.

Het sacrale neuromodulatiesysteem is niet eerder gebruikt tijdens een 7 Tesla fMRI-scan. Om het effect te voorspellen wanneer patiënten met dit apparaat in de fMRI-scan worden geplaatst, is een veiligheidsanalyse uitgevoerd. Uit deze analyse blijkt dat er tijdens het onderzoek geen significante bijwerkingen te verwachten zijn.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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. Vrouwelijke deelnemers van 18 jaar en ouder
2. Geschreven informed consent ondertekend voorafgaand aan enige studiehandelingen
3. Indicatie voor behandeling met sacrale neuromodulatie (voor patientengroep)
4. Voorgeschiedenis van OAB, inclusief frequency, urgency of urge incontinentie gedurende minstens 3 maanden. (voor patientengroep)
5. De proefpersoon moet (voor patientengroep):
 - Minstens 1 urgency episode met of zonder incontinentie laten zien op het 3-daagse plasdagboek.
 - Frequentie van mictie groter of gelijk aan 8 keer per 24 uur laten zien op het 3-daagse plasdagboek.

6. Toestaan dat er een wash-out van 3 weken plaatsvindt bij gebruik van medicamenteuze behandeling van OAB. (voor patientengroep)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Stress incontinentie in grotere mate aanwezig dan urge incontinentie, urethrale sphincter incompetentie en neurogene detrusor overactiviteit.
2. Huidige urineweginfectie (vastgesteld door positieve urine analyse).
3. Obstructie van blaasuitgang (met uitzondering van detrusoroveractiviteit), zoals prolaps of chronische obstructie.
4. Voorgeschiedenis van operatieve ingrepen aan urinewegen binnen 6 maanden voorafgaand aan screening.
5. Intermitterende kateterisatie of permanente katheter.
6. Voorgeschiedenis van radiotherapie in het bekkengebied.
7. Voorgeschiedenis van behandeling van OAB middels botuline toxine in de 12 maanden voorafgaand aan screening.
8. Patiënten met metalen implantaten die het veilig ondergaan van een fMRI scan belemmeren (met uitzondering van dentale implantaten en MRI veilige zenuwstimulatoren).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-01-2024
Aantal proefpersonen:	95
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL80374.068.22