

Beoordeling van klinisch neurofysiologische biomarkers voor de differentiatie van neurodegeneratieve aandoening versus niet-neurologische stoornis bij patiënten met milde cognitieve stoornissen.

Gepubliceerd: 02-01-2024 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelen:- Om de verschillen in de EEG-frequentiespectrumanalyse in rusttoestand te beoordelen tussen patiënten met neurodegeneratieve en patiënten met niet-neurologische oorzaken van MCI.* Vermogen in microvolt in het kwadraat van EEG in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56487

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Klinisch neurofysiologische biomarkers in lichte cognitieve stoornissen.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

milde cognitieve stoornissen, milde intellectuele achteruitgang

Aandoening

cognitive disorders

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarker, cognitieve stoornis, neurodegeneratieve aandoening, niet-neurologische stoornis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste eindpunt is het vergelijken van de rusttoestand-EEG bij patiënten met een niet-neurologische en neurodegeneratieve etiologie van hun cognitieve klachten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten omvatten het beoordelen van de diagnostische nauwkeurigheid van:

- een samenstelling van parameters die door Trial@Home-wearables worden geregistreerd als maatstaf voor de dagelijkse activiteit, en
- pieklantie en amplitude van gebeurtenisgerelateerde potentiëlen

bij patiënten met een niet-neurodegeneratieve en neurodegeneratieve etiologie van hun cognitieve klachten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cognitieve stoornissen zijn een toenemend probleem binnen de moderne samenleving. In 2018 leden, naar schatting, 270.000 mensen aan een vorm van dementie in Nederland. Door de stijgende levensverwachting zal dit aantal hoogst waarschijnlijk verdubbeld zijn voor 2040. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende neurodegeneratieve oorzaak van dementie en omvat ongeveer twee derde van alle patiënten met de diagnose dementie. Dementie is een diagnose op basis van klinische symptomen, waarvan geheugenverlies, taalstoornissen en desoriëntatie de meest voorkomende symptomen zijn. Wanneer ten minste twee van de vijf cognitieve domeinen in het brein zijn aangetast en er interferentie is met activiteiten van het dagelijks leven (ADL), kan de diagnose dementie worden gesteld.

Aangezien de symptomen echter geleidelijk over tijd toenemen, voldoen patiënten in de vroege stadia van de ziekte van Alzheimer vaak niet aan de criteria voor dementie. In plaats daarvan wordt *mild cognitieve stoornis* (MCI) vastgesteld. In deze gevallen kunnen aanvullende testen nodig zijn, waarbij gezocht wordt naar een biomarker om het vermoeden van een onderliggende neurodegeneratieve aandoening te bevestigen of te verwerpen. Dit is vooral nuttig wanneer de diagnose ook niet-neurodegeneratieve oorzaken zoals stemmingsstoornissen omvat, die een belangrijke nabootsing kunnen zijn in het vroege stadium van de ziekte van Alzheimer. Naast beeldvormingsonderzoek en eiwitbiomarkers (voornamelijk amyloïde- β - en tau-eiwit) kunnen elektrofysiologische testen zoals elektro-encefalografie (EEG) en event-gerelateerde potentialen (ERP) worden gebruikt om de achteruitgang van de hersenfunctie te kwantificeren.

Afwijkingen in de EEG kunnen in zeldzame gevallen ziekte specifiek zijn, maar bestaan meestal uit algemene vertraging en verminderde reactiviteit op stimuli. Eerdere studies hebben de waarde van de EEG vergeleken van patiënten met verschillende soorten dementie en vermoedelijk de ziekte van Alzheimer met een gezonde controlegroep, met een matige diagnostische nauwkeurigheid. De EEG-waarde voor het onderscheiden van neurodegeneratieve ziekten en stemmingsstoornissen bij patiënten met MCI is echter nog niet onderzocht.

Het Trial@Home-platform ontwikkeld door Centre for Human Drug Research (CHDR) maakt het mogelijk om via verschillende apparaten continu gegevens van patiënten te verzamelen. Een veelgebruikt apparaat is de Withings Steel HR smartwatch, die de fysieke activiteit bewaakt door de hartslag, het aantal stappen, de slaapduur en de slaaptoestand te meten. Een ander apparaat dat nuttig is bij het verzamelen van gegevens is de Withings Sleep, die het slaappatroon en de REM-toestand verder analyseert. Bovendien maakt dit monitoring op afstand mogelijk via een Android-applicatie, de MORE-app, om onopvallend gegevens van smartphonesensoren te verzamelen. De app maakt het verzamelen van gegevens mogelijk van meerdere telefoonsensoren (bijvoorbeeld locatiegegevens) en logboeken van telefoongebruik (bijvoorbeeld app-gebruik en telefoongespreklogboeken). Het Trial@Home-platform omvat ook een elektronische patiëntgerapporteerde uitkomst (ePRO)-module, de ePRO-app, die gegevens rechtstreeks in de brondatabase vastlegt. Gegevens worden opgeslagen op een

beveiligde server in een gestructureerd gegevensschema dat duidelijke gegevensbeheerprocessen garandeert, wat een voorwaarde vormt voor uitgebreide gegevensanalyse.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Om de verschillen in de EEG-frequentiespectrumanalyse in rusttoestand te beoordelen tussen patiënten met neurodegeneratieve en patiënten met niet-neurologische oorzaken van MCI.
- * Vermogen in microvolt in het kwadraat van EEG in rustfase voor verschillende frequenties:
 - * Delta (1,5 - 6,04 Hz)
 - * Theta (6,0 - 8,5 Hz)
 - * Alfa (8,5 - 12,5 Hz)
 - * Bèta (12,5 - 30,0 Hz)
 - * Gamma (30,0 - 40,0 Hz)
 - * Hoog-Gamma (30,0 - 90,0 Hz)

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de verschillen in gebeurtenisgerelateerde mogelijkheden tussen patiënten met neurodegeneratieve patiënten met niet-neurologische oorzaken van MCI.
- * Passieve auditieve excentrieke:
 - o MMN-amplitudes [μ V] en latenties [ms] voor elke afwijking
- * Actieve auditieve excentrieke:
 - o Reactietijd [ms] en P300-amplitude [μ V] en latentie [ms] bij Pz
- * Auditieve steady-state-respons:
 - o Inter-trial fasecoherentie [a.u.] en opgewekt vermogen [μ V²] tussen 35 - 45 Hz en 200 en 500 ms.
- * Auditieve sensorische poorten:
 - o Amplitudes en latenties van P50-, N100- en P200-pieken voor beide tonen.
 - o Verschilamplitudes van beide tonen van de P50, N100 en P200

Verkennde doelstellingen:

- Verschillen in een samenstelling van parameters geregistreerd door Trial@Home wearables tussen patiënten met neurodegeneratieve en patiënten met niet-neurologische oorzaken van MCI
- Bruikbaarheid van het draagbare Trial@Home-apparaat voor patiënten met MCI

- Vitale functies (hartslag)
- Activiteit (aantal stappen, slaapduur)
- Geolocatie (GPS)
- Spraakopname (CHDR MORE-app)
- Telefoongebruik
- Slaapmat:
 - o Slaapduur

- o Begin van de slaap
- o Tijd om wakker te worden
- o Slaapcycli (diepe, lichte, REM-fasen)
- o Snurkduur (minuten)
- Speciale bruikbaarheidsvragenlijst

Onderzoeksopzet

Dit is een cross-sectioneel biomarkeronderzoek in één centrum om de verschillen van klinische neurofysiologische tests (EEG en ERP) tussen neurodegeneratieve en niet-neurologische oorzaken bij patiënten met MCI te onderzoeken.

De totale duur van het onderzoek voor elk onderwerp bedraagt maximaal 50 dagen, als volgt verdeeld:

- * Keuring: Tot 21 dagen vóór bezoekdag 1;
- * Studiebeoordelingen: dag 1 t/m 28
- * Vervolgbezoek: dag 29.

De proefpersonen zullen de onderzoekslocatie bezoeken tijdens de keuring, op dag 1 en tijdens het vervolgbezoek op ongeveer dag 29

Inschatting van belasting en risico

Dit is een niet-interventionele biomarker studie. Er worden geen onderzoeksgeneesmiddelen toegediend. Er is een minimaal risico bij het uitvoeren van een EEG. Een elektrodekapje wordt op het hoofd van de proefpersoon bevestigd met een speciale gel. Bij het bevestigen van de kap wordt er licht over de hoofdhuis gewreven; dit kan de huid irriteren en roodheid of jeuk veroorzaken.

Gezien de aard van de methoden voor gegevensverzameling via smartphones die in dit onderzoek worden gebruikt, vormen privacykwesties een potentieel probleem.

Om onaanvaardbare inbreuken op de privacy te voorkomen, hebben we de onderzoeksbeoordelingen zo min mogelijk invasief ontwikkeld. Alle proefpersonen worden uitgebreid geïnformeerd over het volgende:

- Gegevens verzameld via de Withings-onderzoeksapparatuur zullen gepseudonimiseerd worden opgeslagen en Withings en CHDR zullen medebeheerders van de gegevens zijn. Naast de gegevens die via de Withings-studieapparatuur worden verzameld, worden alleen lengte, gewicht, leeftijd en een gecodeerd proefpersoonnummer op de Withings-servers opgeslagen. De sleutel voor dit gecodeerde subjectnummer wordt alleen bij CHDR opgeslagen. De Withings®-servers zijn gestationeerd in Ierland en zijn veilig en voldoen aan de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG). De respectieve verantwoordelijkheden van CHDR en Withings met betrekking tot gegevensbescherming zijn vastgelegd in een overeenkomst voor het delen van gegevens.

- Gegevens verzameld via de CHDR MORE-app worden opgeslagen op de CHDR Microsoft Azure Cloud. Er wordt geen persoonlijk identificeerbare informatie opgeslagen op de CHDR MORE-app of de CHDR MORE Cloud. CHDR is de beheerder van de gegevens. De CHDR MORE Cloud is ontwikkeld met een Privacy by Design-aanpak en is gekwalificeerd met behulp van de standaard validatieprocedures van CHDR. Ten slotte worden de toegangsrechten tot de gegevens afgehandeld door de Standard Operating Procedures (SOP) van CHDR.

Tijdens het laatste onderzoeksbezoek krijgen patiënten de opdracht om alle onderzoeksgelateerde applicaties van de smartphone te verwijderen, waarna verdere gegevensverzameling niet meer mogelijk is.

Alle apparaten zijn CE-gemarkeerd voor het beoogde doel en instructies voor goed onderhoud van het apparaat zullen aan de proefpersonen worden gegeven om eventuele risico's te minimaliseren. Het is mogelijk dat proefpersonen ongemak ervaren terwijl ze de smartwatch continu dragen. Hoewel we geen ongemak van ernstige aard verwachten, zullen proefpersonen worden geïnformeerd over verschillende mogelijkheden om het ongemak te beperken terwijl ze hun deelname aan het onderzoek voortzetten (bijvoorbeeld door tweemaal per dag het horloge gedurende 30 minuten af te zetten tijdens maaltijden/douches of bij het wisselen van armen).

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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. Mannen en vrouwen van 45 jaar en ouder op moment van keuring.
2. Objectieve cognitieve ziekten gedefinieerd als lichte cognitieve stoornis vastgesteld door een neuroloog, vermoedelijk te wijten aan een neurodegeneratieve ziekte of niet-neurologische aandoening (bijv. psychiatrische stoornissen).
3. Bereid en in staat te zijn om vrijwillig het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) te ondertekenen.
4. Bereid en in staat om te communiceren met de onderzoeker en het personeel van de locatie en voldoen aan de studie eisen en bezoeken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante bevindingen, zoals bepaald door het afnemen van de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG en vitale functies die naar de mening van de onderzoeker deelname aan het onderzoek niet zullen toestaan.
2. Eerder gediagnosticeerde dementie of andere neurodegeneratieve ziekten vóór of op moment van keuring.
3. Enige huidige, klinisch significante of bekende neurologische oorzaak van cognitieve stoornissen vóór of op moment van keuring.
4. Niet wilsbekwaam om het toestemmingsformulier te ondertekenen, ondersteund door een MMSE < 24 bij screening. Bij uitzondering kunnen patiënten met een MMSE < 24 geïnccludeerd worden, maar alleen als de beweegreden duidelijk is gedocumenteerd door de onderzoeker (dat wil zeggen, een duidelijke beredenering hoe/waarom de patiënt wilsbekwaam is ter zake het tekenen van het toestemmingsformulier, ondanks de MMSE score < 24), en er expliciet geen bezwaar is tegen deelname aan het onderzoek vanuit de behandelend neuroloog (wat gedocumenteerd moet zijn).

5. Recente infectie met ziekenhuisopname < 2 maanden voorafgaand aan keuring.
6. Een positieve urine drugstest (morfine, benzodiazepinen, cocaïne, amfetamine, THC, methamfetamine, en MDMA) of positieve alcohol ademtest bij keuring.
7. Consumeren van gemiddeld meer dan 8 eenheden (methyl)xanthines per dag (bijv. koffie, thee, cola, chocolade) en niet in staat zijn zich te onthouden van (methyl)xanthines vanaf 24 uur vóór dag 1 en dag 28 tot aan de voltooiing van de klinische metingen op dag 1 en op dag 28.
8. Klinische tekenen van alcohol- of drugsmisbruik in het verleden.
9. Wat betreft gelijktijdige medicatie:
 - a) Eerste gebruik van gelijktijdig toegediende medicatie binnen 28 dagen vóór dag 1, met uitzondering van incidenteel gebruik van paracetamol en/of NSAID's.
 - b) Dosiswijziging van reeds bestaande gelijktijdige medicatie binnen 28 dagen voorafgaand aan dag 1, met uitzondering van het stoppen van medicatie langer dan 7 dagen of 5 keer de halfwaardetijd vóór dag 1 (welke van de twee langer is).
10. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen (laatste dosis uit het vorige onderzoek vond plaats binnen 90 dagen vóór de eerste dosis in dit onderzoek)
11. Bloedverlies $\geq$ 500 mL binnen 3 maanden voor de keuring.
12. Niet in het bezit van een mobiele telefoon waarop de MORE applicatie kan worden geïnstalleerd (Android 7.0 of daarboven).
13. Bij vrouwen: zwanger, of het geven van borst-voeding of van plan bent om zwanger te worden tijdens deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2024

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-01-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	NL85451.056.23