

Aard en mechanismen van cognitieve stoornissen na chemotherapie: een (f)MRI studie

Gepubliceerd: 04-08-2010 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Uit eerdere studies zijn specifieke problemen op het gebied van executieve functies en geheugen naar voren gekomen. Samen met de aanwijzingen uit dierstudies over de mogelijke rol van verminderde neurogenese in de hippocampus en de veelbelovende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34510

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

chemotherapie, cognitie en (f)MRI

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

cognitieve stoornissen, geheugen- en concentratieproblemen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (f)MRI, chemotherapie, cognitie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

MRI scans zullen worden uitgevoerd met een Philips Intera 3.0 Tesla scanner met een 8 kanaals Sense hoofdspoel.

MRI scan parameters:

1. 3-dimensionale T1 gewogen sequenties gevolgd door (geautomatiseerde) volumemetingen, als een globale aanduiding voor weefselschade.
2. FLAIR sequentie om de aanwezigheid en mate van demyelinisatie vast te stellen.
3. MR spectroscopie maakt het noninvasieve in vivo metingen van neurochemie in het brein mogelijk.

Componenten die onderscheiden kunnen worden zijn N-acetylaspartaat (NAA), choline (Cho) en myo-inositol (MI). NAA wordt beschouwd als neuronale marker voor dichtheid en levensvatbaarheid van neuronen. Choline is een indicator van structurele integriteit van neuronen. MI reflecteert gliale bestanddelen.

4. Diffusion Tensor Imaging (DTI) zal worden gebruikt om de (dichtheid van) vezels te onderzoeken die deel uitmaken van goed gedefinieerde functionele netwerken en als zodanig een index verschaffen van schade aan witte stof. De uitkomstmaten zullen gebruikt worden om correlaties te onderzoeken met specifieke functionele afwijkingen.

5. Functionele MRI: EPI sequentie, 35 slices/3.0 mm, TR = 2.0 s, axiale

sequentie acquisitie. De hieronder genoemde, vaak gebruikte paradigma's, die executieve functies en geheugen meten, zullen gebruikt worden om veranderingen in blood oxygen level-dependent (BOLD) respons, een reflectie van neurale activiteit, te meten.

Tower of London taak: een taak die veel wordt gebruikt om executieve/planningsfuncties te meten en die robuuste activatie van de dorsolaterale prefrontale cortex oplevert.

Flanker taak: vorige studies door onze groep tonen consistent verslechterde prestaties op deze taak door patiënten behandeld met chemotherapie. Het voorziet in een manier om interferentie processen te onderzoeken. Activatie van de anterior cingulate cortex (een centrale structuur in het neurale circuit voor actie monitoring) wordt betrouwbaar geobserveerd tijdens deze taak.

Paired associates taak: een taak die impliciet geheugen meet. Zowel tijdens geheugenopslag als tijdens het ophalen van dit geheugen wordt robuuste activatie van de mediaal-temporaalkwab (m.n. de hippocampus) waargenomen.

Resting state: de proefpersoon wordt gevraagd stil te liggen, er is geen actieve (cognitieve) taak. Dit type scan geeft informatie over een aantal bekende netwerken in de hersenen en over het zogenaamde Default Mode Network, waarvan wordt gedacht dat het een weergave is van het basismetabolisme van de

hersenen.

Secundaire uitkomstmaten

In aanvulling op de tests die worden afgenomen tijdens de MRI scans, zal bij patiënten ook een aantal neuropsychologische tests worden afgenomen voor de scanprocedure. Dit zijn een aantal klassieke neuropsychologische taken, die ook in eerdere neuropsychologische onderzoeken van het NKI-AvL zijn afgenomen: Hopkins Verbal Learning Test, Stroop Color-Word Test, Trail making Test, Verbal Fluency Test, Digit Symbol Test, Wechsler Memory Scale, PASAT, Fepsy Finger Tapping. Deze tests worden afgenomen om een beeld te krijgen van het cognitief functioneren van een patiënt.

De volgende gegevens zullen verzameld worden voor alle deelnemers: leeftijd, opleidingsniveau, rookgewoonten, alcoholconsumptie, body mass index, leeftijd van menopauze (indien van toepassing), soort menopauze (natuurlijk of kunstmatig), toepassing van hormoonsuppletie, psychologisch ongemak (Hopkins Symptom Checklist), ziekte-specifieke kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30), zelf-gerapporteerde cognitieve problemen (MOS questionnaire), zelf-gerapporteerde medische geschiedenis en medicijngebruik.

Voor alle patiënten zal de volgende aanvullende informatie worden verkregen via het medisch dossier: radiotherapie ja/nee, endocriene therapie ja/nee.

Voor de patiënten die behandeld zullen worden met chemotherapie zal tevens het cytotoxisch regiment worden gerapporteerd.

Van verschillende genetische polymorphismen, zoals in het APOE-, BDNF- en COMT gen, wordt gedacht dat ze het risico van cognitieve problemen na chemotherapie verhogen. Door speeksel te analyseren zal gescreend worden voor deze

polymorphismen.

Daarnaast zal cortisol gemeten worden in een plukje haar. Daardoor kan gekeken worden naar de invloed van chronische stress op cognitief functioneren na chemotherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De laatste jaren is de belangstelling voor cognitieve stoornissen na chemotherapie sterk toegenomen. Uit verschillende neuropsychologische studies is gebleken dat een deel van de patiënten na chemotherapie cognitieve problemen vertoont. Neurofysiologische onderzoeken hebben uitgewezen dat patiënten uit deze populatie ook afwijkingen op het EEG laten zien. Een recente studie door onze onderzoeksgroep leverde convergerende evidentie op voor het bestaan van neurocognitieve problemen. Dit bleek uit neuropsychologisch en neurofysiologisch onderzoek alsook uit zelfrapportage van patiënten tot vijf jaar na afloop van chemotherapie. Bovendien laten onze dierstudies een significante vermindering van de celproliferatie in de hippocampus zien bij ratten na eenmalige interveneuze toediening van methotrexaat. Ondanks deze aanwijzingen voor lange-termijnschade aan het centraal zenuwstelsel die resulteren in aanhoudende cognitieve problemen, is ons inzicht in de aard van de cognitieve stoornissen en de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen nog beperkt. Een onlangs uitgevoerde pilotstudie door onze onderzoeksgroep heeft veelbelovende resultaten opgeleverd met betrekking tot veranderingen in structurele en functionele maten van het brein. Een prospectieve studie is nodig om aan te kunnen tonen wat de relatie tussen kanker, kankerbehandeling en de veranderingen in het brein is.

Doel van het onderzoek

Uit eerdere studies zijn specifieke problemen op het gebied van executieve functies en geheugen naar voren gekomen. Samen met de aanwijzingen uit dierstudies over de mogelijke rol van verminderde neurogenese in de hippocampus en de veelbelovende bevindingen van onze pilotstudie vormt dit de rationale voor het opzetten van deze studie met als doel:

1. Het bepalen van een specifiek neurotoxiciteitsprofiel door het bestuderen van hersenactiviteit met functionele MRI tijdens het uitvoeren van tests die executieve functies en geheugen meten.

2. Het onderzoeken van anatomische veranderingen teneinde een beter inzicht te verkrijgen in de onderliggende mechanismen door structurele en chemische MRI.

Onderzoeksopzet

Deze prospectieve observationele studie is een samenwerking tussen de afdeling Psychosociaal onderzoek en Epidemiologie en de afdeling Neuro-oncologie van het NKI-AVL en de afdeling radiologie van het AMC.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen twee maal getest worden, eenmaal na de operatie en voor verdere behandeling, en een jaar na de laatste chemotherapie, na een vergelijkbaar tijdsinterval. Iedere test sessie duurt 2,5 uur en bestaat uit het afnemen van een haar- en een speeksel sample, een semi-gestructureerd interview, verschillende vragenlijsten, een oefensessie, en een MRI scan sessie van een uur. De helft van de scantijd is de proefpersoon actief bezig met taakuitvoering. De andere helft van de tijd worden MRI scans geacquireerd waarbij geen actieve bijdrage van de proefpersoon nodig is.

De proefpersoon dient stil te liggen in de scanner wat soms als onaangenaam wordt ervaren. Bovendien maakt de scanner lawaai, wat effectief gereduceerd wordt door het gebruik van oordopjes en een koptelefoon. Als de standaard veiligheidsmaatregelen worden toegepast (bv. geen ferromagnetische objecten in de scannerruimte) bestaan er geen risico's voor de patiënt. Ruime ervaring met patiëntenpopulaties heeft aangetoond dat deze procedure aanvaardbaar is en niet als te belastend wordt ervaren.

Tijdens beide sessies zal een pluk haar verzameld worden om cortisol niveaus te kunnen meten. Tijdens interviews gaven patiënten aan geen specifieke bedenkingen te hebben bij deze meting. De pluk die wordt afgeknipt is erg klein en dit zal niet zichtbaar zijn.

Speeksel samples zullen tijdens de eerste sessie afgenomen worden om specifieke genetische polymorphismen, zoals in het APOE, BDNF en COMT gen, te kunnen analyseren. Het gebruik van speeksel is een niet-invasieve en gemakkelijke manier om DNA te kunnen analyseren.

Er zal geen informatie over individuele resultaten en bevindingen (behalve incidentele MRI bevindingen, zoals gebruikelijk in het AMC) naar patiënten teruggekoppeld worden.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

Alle groepen:

- vrouw, onafhankelijk van menopauze
- leeftijd onder 70 jaar (zodat dezelfde neuropsychologische testbatterij gebruikt kan worden)
- voldoende beheersing van de Nederlandse taal; Experimentele groep:
- nieuw gediagnosticeerde borstkankerpatiënten zonder metastasen op afstand die in aanmerking komen voor anthracycline-bevattende chemotherapie ; Borstkanker controle groep:
- nieuw gediagnosticeerde borstkankerpatiënten zonder metastasen op afstand die niet in aanmerking komen voor chemotherapie ; Gezonde controle groep:
- gezonde vrouwen, gelijke leeftijd als patiënten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Alle groepen:

- eerdere maligniteiten
- overmatig gebruik alcohol en drugs
- gebruik psychotrope medicatie
- neurologische of psychiatrische aandoeningen die van invloed kunnen zijn op cognitief functioneren
- condities die MRI uitsluiten; Experimentele groep en borstkanker controle groep:
- recidief en/of metastasen
- behandeling met trastuzumab (Herceptin)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2011
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Goedgekeurd WMO
Datum: Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
24-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	NL32148.031.10