

Diepe hersenstimulatie bij patiënten met chronische, therapieresistente anorexia nervosa: een pilotstudie

Gepubliceerd: 20-05-2015 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De doelen van dit onderzoeksproject zijn: 1) Het vaststellen van de potentiële effectiviteit, de toepasbaarheid en de veiligheid van DBS als 'last resort' behandeling bij patiënten met chronische, therapie-resistente anorexia nervosa. 2)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47057

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DBS bij Anorexia Nervosa

Aandoening

- Eetlust- en algemene voedingsstoornissen
- Eetstoornissen en -afwijkingen
- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Anorexia nervosa; magerzucht; eetstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anorexia nervosa, Beloningssysteem, Diepe hersenstimulatie, Neurobiologie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De effecten van de DBS zullen worden vastgesteld d.m.v. 'within-subject'-analyses waarbij de baseline karakteristieken worden vergeleken met de uitkomsten gedurende de optimalisatiefase (T1 and T2), na 6 maanden na de optimalisatiefase (T3) en aan het eind van de onderhoudsfase (T4).

De primaire uitkomstmaten zijn:

1. Gewicht/BMI

Clinical relevant improvement is defined as relative improvement of BMI of at least 30% compared to the pre-operative BMI or by normalisation of BMI, i.e. reaching a BMI of ≥ 18 (defined by consensus by D.D., A.E., J.S., M.O.)

2. Score op the Yale-Brown-Cornell Eating Disorder Scale (YBC-

EDS; Mazure e.a. 1994, Dutch translation by our department with back-translation to ensure conceptual equivalence)

Clinical relevant improvement is defined as a reduction in pre-operative YBC-EDS scores of at least 35% and a CGI-I score of 1 or 2.

3. Score on the EDQOL (Eating Disorders Quality of Life; Engel

e.a. 2006)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

1.a. Eetgedrag d.m.v. het vaststellen van de hoeveelheid, kwaliteit en keuze van voedsel

1.b. Eetgedrag gemeten m.b.v. de Eating Disorder Inventory (EDI-II; van Strien 2002), de Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q; Dutch translation by Jansen 2000), en de Nederlandse Vragenlijst voor Eetgedrag (NVE; van Strien e.a. 1986)

1c. Assessment of body image disturbance (implicit level) with the Tactile Estimation Task (TET; Keizer e.a. in prep, Keizer e.a. 2012, Keizer e.a. 2011)

2. Kwaliteit van leven:

Gemeten m.b.v. de EQ-6D (Euroqol 6 Dimension), de WHO-QOL BREF (World Health Organisation - Quality of Life), de MOS SF36 (Medical Outcome Study Short Form), de SDS (Sheehan Disability Scale), en de Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire).

Tevens zullen de functionele effecten van DBS worden vastgesteld. De klinische uitkomstmaten van deze studie zullen geassocieerd worden met:

1) de effecten van DBS op cerebrale perfusie in reactie op specifieke taken bij functionele MRI

2) electrofysiologische veranderingen gemeten m.b.v. electro-encefalografie (EEG)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De afdeling psychiatrie van het AMC is voornemens een pilotstudie te starten naar de effectiviteit en veiligheid van diepe hersenstimulatie (DBS) bij patiënten met chronische, therapieresistente anorexia nervosa. Anorexia nervosa is een ernstige psychiatrische aandoening en vormt een aanzienlijk gezondheidsprobleem. In 20% van de gevallen ontstaat er een chronisch beloop (Steinhausen e.a. 2002). Anorexia nervosa heeft een mortaliteitsratio van 5,6% per decade (Sullivan 1995). Hiermee heeft anorexia nervosa de hoogste mortaliteit van alle psychiatrische stoornissen (Attia 2010). Tot op heden is er geen evidence-based behandeling voor anorexia nervosa (Agras e.a. 2008; Morris e.a. 2007; Guarda 2007).

Er zijn veel overeenkomsten m.b.t. de symptomatologie tussen anorexia nervosa en de obsessieve compulsieve stoornis. Er is een hoge mate van comorbiditeit tussen eetstoornissen en angststoornissen (Kaye e.a. 2006; Godart e.a. 2003; Speranza e.a. 2001), hetgeen een gemeenschappelijke etiologie suggereert. Er zijn meerdere studies die aantonen dat het mesolimbische beloningssysteem betrokken is in de pathofysiologie van anorexia nervosa.

Verondersteld wordt dat er bij anorexia nervosa sprake is van een dysregulatie van het beloningssysteem, waarbij er sprake is van 1) hyperactiviteit van de cognitieve netwerken in het zogenaamde dorsale neurocircuit betrokken bij doelgerichte acties terwijl het vermogen van de ventrale paden om meer automatische gemotiveerde responses te genereren verminderd is, of 2) het de limbische-striatale informatieverwerking in het ventrale circuit wordt te sterk geremd door de dorsolaterale prefrontale cortex en de parietale cortex.

Vanwege de vele overeenkomsten tussen obsessieve compulsieve stoornissen en anorexia nervosa, zowel met betrekking tot de symptomatologie als de betrokken hersensystemen, is het voorstelbaar dat het hoge terugvalgehalte en het significante falen van de beschikbare behandelingen voor anorexia nervosa tenminste gedeeltelijk toe te schrijven zijn aan een gedysreguleerd beloningssysteem.

Verondersteld wordt dat het beloningssysteem betrokken is bij verscheidene psychiatrische stoornissen, onder andere de obsessief compulsieve stoornis en verslaving. Diepe hersenstimulatie (Deep Brain Stimulation, DBS) is een innovatieve en veelbelovende (en veilige) benadering voor de behandeling van patiënten met therapieresistente, met het beloningssysteem geassocieerde

psychiatrische stoornissen (Bewernick e.a. 2010, Denys 2009, Schlaepfer e.a. 2008; Okun e.a. 2007, Greenberg e.a. 2006; Sturm e.a. 2003).

Het moduleren van het beloningssysteem in de hersenen in een poging het gedysreguleerde beloningssysteem weer te reguleren met behulp van diepe hersenstimulatie in de anterieure arm van de capsula interna (theoretiserend dat dit een positief effect heeft op de defecten in het beloningssysteem bij anorexia nervosa en tevens een positief effect heeft op de overactiviteit van de corticale mechanismen van het beloningssysteem) kan significante eenaanhoudende verbetering geven van de symptomen van anorexia nervosa en de hiermee geassocieerde comorbiditeiten en complicaties.

Wij willen DBS introduceren voor patiënten met anorexia nervosa op grond van a) onze klinische ervaring met DBS als een veilige en effectieve behandelmethode voor therapieresistente, met het beloningssysteem geassocieerde, psychiatrische aandoeningen, b) de literatuur over het belang van het beloningscircuit in de hersenen in de pathofysiologie van anorexia nervosa, en 3) de bestaande kennis van en ervaring met dierenmodellen van anorexia nervosa en humaan imagingonderzoek.

Doel van het onderzoek

De doelen van dit onderzoeksproject zijn:

- 1) Het vaststellen van de potentiële effectiviteit, de toepasbaarheid en de veiligheid van DBS als 'last resort' behandeling bij patiënten met chronische, therapie-resistente anorexia nervosa.
- 2) Het vaststellen van de associatie tussen de efficacy en de functionele effecten van DBS met veranderingen in cerebrale perfusie in reactie op specifieke taken bij functioneel MRI-onderzoek en met electrofysiologische veranderingen vastgesteld met electro-encefalografie (EEG).
- 3) Het vaststellen van de veiligheid van DBS bij patiënten met chronische, therapie-resistente AN door het vaststellen van veranderingen in het neuropsychologisch functioneren.

Onderzoeksopzet

Wij willen in eerste instantie 6 patienten includeren voor een pilotstudie van 18 maanden waarbij DBS in de ventrale arm van de capsula interna wordt toegepast. De patiënten worden tevens gevraagd deel te nemen aan psychiatrisch, electrofysiologisch, beeldvormend en neuropsychologisch onderzoek.

De volledige studie bestaat uit 4 achtereenvolgende fasen: 1) de voorbereidingsfase; 2) de operatie-fase; 3) de optimaliseringsfase en 4) de

onderhoudsfase. Voor een uitgebreide beschrijving van de verschillende fasen van de studie verwijs ik naar het studieprotocol en de engelstalige beschrijving in dit formulier.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie in deze studie is DBS (diepe hersenstimulatie) in de anterieure arm van de capsula interna. DBS is een omkeerbare, verstelbare en niet destructieve methode waarbij er chirurgisch elektroden worden geïmplantéerd in een van te voren vastgesteld gebied in de hersenen. Deze elektroden zijn verbonden met een stimulator. Het programmeren en verstellen van deze stimulator is niet invasief en wordt gedaan door een ervaren arts om te komen tot een maximale symptoomreductie met minimale bijwerkingen. Met eerdere onderzoeken naar DBS in hetzelfde hersengebied bij psychiatrische stoornissen is aangetoond dat deze locatie veilig gestimuleerd kan worden. Daarnaast heeft het AMC ruime ervaring met DBS in hetzelfde gebied in meer dan 40 patiënten met een obsessieve compulsieve stoornis en een depressieve stoornis die hetzelfde protocol hebben doorlopen.

Inschatting van belasting en risico

De grootste belasting voor de proefpersonen is de interventie (neurochirurgische ingreep). Gedurende de verschillende fasen van het onderzoek varieert de belasting voor de proefpersoon tussen 30 uur in de een week durende operatiefase, 30 uur in de 8 weken durende voorbereidingsfase en ongeveer 70 uur in de dubbelblinde fase. Behoudens het beeldvormende onderzoek zijn geen van de overige onderzoeken erg lebastend. Geen enkel onderzoek is pijnlijk of uitgesproken risicovol.

De potentiële risico's van DBS betreffen de risico's die samengaan met de operatie, waaronder een klein risico op een hersenbloeding (1%) of infectie (2%). Daarnaast kunnen patiënten tijdelijk last hebben van een vervelend gevoel rondom de stimulator en de kabels die hieraan verbonden zijn. Ook kunnen sommige patiënten tijdelijke neurologische symptomen vertonen (bijvoorbeeld oogbewegingsstoornissen) die over het algemeen spontaan weer zullen verdwijnen na afstelling van de stimulator.

Acute stemmingsveranderingen gedurende de eerste paar dagen na het aanzetten van de stimulator worden beschreven, met name voorbijgaande somberheid, angst en euforie (soms voldoende aan de criteria van hypomanie of manie). In het overgrote deel van de gevallen zijn deze stemmingsveranderingen voorbijgaand, en alle hypomane en manische verschijnselen verdwenen na het bijstellen van de parameters van de DBS (de Koning e.a. 2011).

Patiënten met AN hebben een verhoogde morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met anesthesische complicaties. Daarom is een grondige anesthesische preassessment noodzakelijk en zal ernaar gestreefd worden het lichaamsgewicht en de algehele conditie voorafgaand aan de operatie zoveel mogelijk te optimaliseren.

In het geval van (snelle) gewichtstoename bestaat het risico op het ontwikkelen

van een refeedingsyndroom. Opbouw van de voedselintake dient daarom geleidelijk en onder begeleiding van een dietiste plaats te vinden. De somatische conditie en de eventuele ontwikkeling van een refeedingsyndroom nauwlettend in de gaten gehouden middels regelmatige lichamelijke en laboratoriumonderzoeken. Indien nodig kunnen de patiënten opgenomen worden op de Psychiatrische Medische Unit (PMU) in het AMC. Het fMRI-onderzoek zal plaatsvinden volgens de vastgestelde richtlijnen voor MRI bij DBS. Er zal een 1,5 Tesla MRI worden gemaakt in plaats van een 3 Tesla MRI.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
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)

Inclusiecriteria studiepogulatie:

- Primaire diagnose: Anorexia Nervosa (restrictieve of purgerende type; 307.1) volgens de DSM-IV-criteria, vastgesteld bij psychiatrisch onderzoek
- Ziekteuur > 10 jaar; chronische anorexia nervosa
- Substantiële functiebeperking en een Global Assessment of Function (GAF) score van 45 of minder
- De beperkingen in het functioneren zijn minstens 2 jaar aanwezig
- Therapieresistentie, gedefinieerd als een gebrek aan respons op twee of meer conventionele vormen van behandeling, zoals psychotherapie en psychofarmacotherapie, zoals beschreven in de Multidisciplinaire Richtlijn Eetstoornissen (Trimbosinstituut 2008), waaronder één klinische behandeling in een ziekenhuis of gespecialiseerde eetstoornissenkliniek.
- BMI < 15 (niveau van ernst volgens de DSM 5: extreem)
- Leeftijd: 25-65 jaar
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming ('informed consent')
- In staat om de consequenties van de procedure volledig te begrijpen
- Nederlands- of Engelstalig en in staat om de onderzoeksvragen te beantwoorden
- In staat zijn/haar eigen beslissingen te nemen zonder overreding; Inclusiecriteria gezonde controlegroep EEG-substudie:
 1. Vrouwelijk geslacht
 2. Leeftijd 25-50 jaar
 3. Gematched intelligentie niveau (NLV/DART)
 4. Gezond BMI (18.5-25)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria studiepogulatie:

- Instabiele lichamelijke conditie/toestand (ernstige elektrolytstoornissen, hartfalen, andere somatische toestandsbeelden t.g.v. het ondergewicht waarbij chirurgie/anesthesie is gecontraïndiceerd). Het gebruik van anticoagulantia moet voorafgaand aan de operatie worden gestaakt
- Behandelbare onderliggende oorzaak van het overgewicht
- Ziekte van Parkinson; dementie; epilepsie
- Schizofrenie/psychotische stoornis in de voorgeschiedenis; bipolaire stoornis
- Alcohol of middelenmisbruik/afhankelijkheid (inclusief benzodiazepines) gedurende de afgelopen 6 maanden
- Tic stoornis
- Antisociale persoonlijkheidsstoornis
- De gebruikelijke MRI-exclusiecriteria (zwangerschap, pacemaker, metalen behoudens de DBS-elektroden en stimulator) ; Exclusiecriteria gezonde controlegroep EEG-substudie:

1. (Voorgeschiedenis van) eetstoornissen
2. (Voorgeschiedenis van) psychiatrische stoornissen
3. Relevante somatische/neurologische aandoeningen
4. Gebruik van psychoactieve medicatie/drugs

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-02-2016
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Neurostimulator Acitiva PC
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL40930.018.12

Resultaten

Einddatum onderzoek:	05-06-2020
Datum resultaten gemeld:	19-08-2022
Totaal aantal deelnemers:	4

Datum eerste publicatie onderzoek
19-08-2022