

# Hersenactiviteit bij fecale opslag, stoelgang en fecale incontinentie: een fMRI-studie onder gezonde vrijwilligers, patiënten met fecale incontinentie en sacrale neuromodulatie

Gepubliceerd: 06-11-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van de huidige studie is het identificeren van hersengebieden die betrokken zijn bij het sensorische proces van fecale urgency en hoe deze gebieden worden beïnvloedt door sacrale neuromodulatie. Doel: Het analyseren van patronen in...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Anorectale aandoeningen NEG                      |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54511

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Hersenactiviteit bij fecale opslag, stoelgang en fecale incontinentie

### Aandoening

- Anorectale aandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

fecale incontinentie, incontinentie voor ontlasting

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Ballonverwijding, Fecale incontinentie, fMRI, Sacrale neuromodulatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het verschil in BOLD-signaal tussen fecaal incontinentie patiënten en gezonde vrijwilligers gedurende rectale vulling en inductie van fecale aandrang.

### Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Fecale incontinentie wordt gedefinieerd als een verminderd vermogen om flatus of defecatie te controleren. Het is een beschamende aandoening en kan zelfs leiden tot sociale isolatie en een verminderde kwaliteit van leven. Er is een grote spreiding in de prevalentie en incidentie van deze aandoening. Een onderzoek onder huishoudens in de Verenigde Staten rapporteerde een prevalentie van 7,1% van verschillende vormen van fecale incontinentie. Ouderen zijn vaker aangedaan dan jongeren. Onderzoeken in verpleeg- en bejaardenhuizen rapporteren cijfers van 10% oplopend tot 60%.

In tegenstelling tot de blaas is het rectum een zeer belangrijk tijdelijk reservoir voor ontlasting dat wordt aangevoerd vanuit het colon. De verschillen tussen het rectum en de blaas, in termen van opslag en verwijdering van ontlasting/urine, is dat ontlasting terug kan naar het colon en dat een rijke sensorische innervatie van het rectum ons een onderscheid laat maken tussen flatus, vloeibare- en vaste ontlasting.

Gedurende deze fases verkeert de externe anale kringspier in een tonische contractie om continentie te waarborgen. Als het vullen van het rectum toeneemt, zorgt sensorische feedback naar de hersenen voor het gevoel van rectale vulling. Indien ontlasting kan plaatsvinden vindt er vrijwillige relaxatie plaats van de externe anal sfincter en peristaltiek vanuit het colon

en rectum wordt geïnitieerd. Meestal vindt dit plaats door middel van een toename van de abdominale druk, leidend tot relaxatie van de interne sfincter en expulsie van de faeces. Indien ontlasting niet kan plaatsvinden, kan de inhoud van het rectum zelfs terugkeren naar het colon.

De oorzaak van fecale incontinentie is niet bekend, maar verlies van controle over de darmfunctie en obstipatie-klachten gaan vaak gepaard met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. De centrale perceptie van vulling van het rectum is van zeer groot belang voor normale ontlasting en fecale continentie.

Abnormale viscerale sensitiviteit wordt tegenwoordig erkend als een belangrijk oorzaak in de ontwikkeling van fecale incontinentie en obstipatie. Dit benadrukt nogmaals het belang van sensorische feedback naar het centrale zenuwstelsel.

Voor de behandeling van fecale incontinentie zijn meerdere behandelingsopties beschikbaar, afhankelijk van de patiënt en de oorzaak van de fecale incontinentie, en allen met verschillende succes-percentages.

Behandelingsopties bestaan uit dieet aanpassingen, medicinale interventies, bekkenbodempysiotherapie en chirurgische interventies. In het verleden was de meest succesvolle chirurgische behandeling het creëren van een colostoma. Sacrale neuromodulatie (SNM) is een veel belovende behandeling voor fecale incontinentie en is toegespits op chronische elektrische stimulatie van de derde sacrale zenuwwortel. Deze techniek werd in 1995 geïntroduceerd door Matzel et al om patiënten met fecale incontinentie te behandelen. Sindsdien zijn er meerdere grote studies uitgevoerd welke een succespercentage van 74-86% lieten zien.

Het mechanisme achter de werking van SNM voor fecale incontinentie is nog steeds niet goed bekend, al is door meerdere studies het idee geopperd dat sensorische feedback naar de hersenen van essentieel belang is. Hoewel in de afgelopen jaren steeds meer kennis is vergaard over de centrale controle van de blaas en de externe urethrale sfincter, is er veel minder kennis opgedaan over de centrale darm-controle in mensen en dieren.

Onderzoeken met PET-scans hebben aangetoond dat er een toegenomen cerebrale bloed-toevoer was in de pre- en postcentrale gyrus en thalamus in gezonde vrijwilligers die rectale stimulatie ondergingen. Rectale stimulatie leidde tot significant activatie in specifieke corticale en subcorticale hersengebieden. Stimulatie van het anale kanaal leidde tot bijna dezelfde activatie, echter de primaire somatosensorische cortex werd geactiveerd op een meer superieur gelegen niveau. Recentelijk is aangetoond dat SNM specifieke corticale en subcorticale gebieden moduleert in urinaire retentie en incontinentie. Een ander interessant aspect van SNM is dat de hersenen zeer duidelijk plasticiteit vertonen gedurende het beloop van SNM voor urinaire incontinentie: dit zou kunnen verklaren waarom het optimale effect van neuromodulatie al na enkele uren tot dagen wordt bereikt.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van de huidige studie is het identificeren van hersengebieden die betrokken zijn bij het sensorische proces van fecale urgency en hoe deze

gebieden worden beïnvloedt door sacral neuromodulatie.

Doel: Het analyseren van patronen in hersenactiviteit bij het gevoel van fecale urgency in fecaal incontinentie patiënten vergeleken met gezonde vrijwilligers.

## Onderzoeksopzet

In deze observationele cohortstudie gaan we hersenpatronen, gedefinieerd als toename in BOLD-signaalintensiteit, vergelijken van een normale wens tot defecatie versus patronen van fecale urgency in gezonde vrijwilligers en fecaal incontinentie patiënten. Om deze patronen in hersenactiviteit goed te bestuderen, zijn er bepaalde regio's van interesse (ROI's) gedefinieerd, gebaseerd op eerdere studies. ROI's zijn hersenstam, pre- en postcentrale gyrus, thalamus, primaire somatosensorische cortex (S1), secundaire somatosensorische cortex (S2), sensorische associatiecortex, anterior cingulate cortex (ACC) en de insula.

Er zal een 7T fMRI van de hersenen gemaakt worden in beide studiegroepen om een vergelijking tussen de groepen te maken. Patiënten zullen de normale onderzoeken ondergaan om geschiktheid voor SNM te evalueren.

Een GI Solar manometrie zal gebruikt worden om rectale vulling na te bootsen. Om hersenpatronen te bestuderen, zullen we een 7T MRI scanner (Brains Unlimited bv) gebruiken. Gebruik van ballonverwijding om hersenpatronen te evalueren op fMRI is eerder gedaan in andere studies. Bovendien hebben we een pilotstudie in dit centrum gedaan, waarin we hebben aangetoond dat 1.5T fMR-beelden voldoende zijn om verschillen in patronen te detecteren in specifieke hersengebieden, zoals we aan de METC hebben gerapporteerd. We hebben voor het gevoel van rectale vulling, eerste aandrang om naar de wc te gaan en maximum tolerabel volume gekozen als onze primaire parameters, aangezien de meeste FI patiënten klagen over het niet hebben van normaal gevoel van rectale vulling.

Eén scanperiode duurt ongeveer 1.5 uur en bestaat uit meerdere scans:

1. baseline anatomische MRI met een lege, opblaasbare ballon in situ
2. meerdere fMRI-scans tijdens meerdere rectale vullingen met een door een computer aangedreven ballonsysteem tot de drempel van rectale vulling, aandrang om naar de wc te gaan en maximum tolerabel volume.

Om te garanderen dat we beelden maken van goede kwaliteit tijdens ballonverwijding, hebben we een pilotstudie verricht in gezonde vrijwilligers, gebruikmakend van hetzelfde protocol (METC 162001). Deze pilotstudie heeft aangetoond dat veranderingen in hersenactiviteit tijdens ballonverwijding aangetoond kunnen worden met een 1.5T fMRI met T&R headcoil. We weten dat fMRI met veldsterkte van 7T nog betere beelden maakt.

## Manometrieprotocol

Pijnmedicatie en alle medicatie waarvan bekend is dat deze gastro-intestinale motiliteit kunnen verstoren worden gestopt 48 uur voor het onderzoek.

Proefpersonen wordt gevraagd ontlasting te hebben vóór het onderzoek.

Een polyethyleen ballon met maximum volume van 500 ml wordt verbonden met een GI Solar-toestel, dat computeraangedreven werkt. De ballon is gefixeerd op een siliconen catheter. Vóór en na ieder onderzoek wordt de ballon gecontroleerd op lekkages. Proefpersonen worden op de linkerzij gelegd voor plaatsing van de ballon.

De gesmeerde ballon wordt handmatig in het rectum geplaatst. Na juiste plaatsing van de ballon worden proefpersonen gedraaid en op hun rug gelegd.

#### Distensieprotocol

Eerst worden drie verschillende sensibiliteitsniveaus vastgesteld: (1) eerste gevoel van opblazende ballon, (2) gevoel van eerste aandrang om naar de wc te gaan, (3) maximaal tolerabel volume. Tijdens bepaling van deze sensibiliteitsniveaus zal proefpersonen gevraagd worden verbaal te communiceren als de niveaus bereikt zijn. Een lid van het onderzoeksteam zal naast de proefpersoon staan, om te garanderen dat communicatie goed gaat. Proefpersonen krijgen face-to-face instructies voordat de niveaus worden bepaald, en via de intercom tijdens het onderzoek. Dit is een tweewegs-intercom, wat betekent dat de proefpersoon ook tegen de onderzoeker kan praten.

Na bepaling van deze volumes zullen 4 clusters van 4 runs plaatsvinden. Eén run omvat het volgende, in willekeurige volgorde:

- 20 seconde scannen op baseline (volume: 0 ml)
- Ballon opblazen tot volume waarop proefpersoon voor het eerste de ballon voelde opblazen tijdens het vaststellen van sensibiliteitsniveaus; 12 seconden scan.
- Ballon opblazen tot volume waarop de proefpersoon de eerste aandrang voelde om naar de wc te gaan tijdens het vaststellen van sensibiliteitsniveaus; 12 seconden scan.
- Ballon opblazen tot maximum tolerabel volume; 12 seconden scan.

Tussen de runs zijn er geen pauzes. Tussen de clusters is er één minuut pauze, waarin gecommuniceerd kan worden tussen onderzoeker en proefpersoon et vice versa.

In het geval dat een proefpersoon onverdraaglijke pijn heeft (dubbelklik op het trigger-mechanisme), zal de ballon direct leeglopen. De proefpersonen wordt gevraagd een VAS-score in te vullen wat betreft het maximale discomfort dat ze gehad hebben tijdens de scansessie.

Manometriemetingen zullen verricht worden door een getraind onderzoeker. Het protocol dat gebruikt wordt in deze studie is een klinisch breed geaccepteerd en gebruikt protocol.

De distensies zullen niet voorafgegaan worden door een waarschuwing (auditoir of visueel), aangezien eerdere studies hersenactiviteit waarnamen gebaseerd op anticipatie van de distensies.

Alle scans zullen op ongeveer hetzelfde tijdstip plaatsvinden, om effecten door de circadiane klok te minimaliseren. Zowel gezonde vrijwilligers als fecaal incontinentie patiënten zullen één scanperiode in de 7T fMRI ondergaan.

## **Inschatting van belasting en risico**

De potentiële risico's van dit onderzoek voor de gezonde vrijwilligers zijn gerelateerd aan het ondergaan van fMRI-scans. De meest frequente bijwerkingen zijn ongemak door het magnetisch veld, duizeligheid en misselijkheid bij bewegen na de scan, metalen smaak met misselijk bij bewegen, harde geluiden tijdens de scan en een ongemakkelijke houding tijdens de scan. De ballon en katheter die gebruikt worden voor het GI Solar-onderzoek (GI Solar staat in de controleruimte) zijn gemaakt van plastic en latex waardoor deze niet interfereren met het MRI-signaal of een risico vormen. Het is mogelijk dat proefpersonen last hebben van duizeligheid of andere klachten die vanzelf wegtrekken na de scan. Het wordt daarom benadrukt dat deelnemers iemand meenemen ter ondersteuning voor de terugweg. De bijwerkingen die voorkomen kunnen worden (harde geluiden en een oncomfortabele houding) worden zoveel mogelijk voorkomen door oordoppen en comfortabele pads. De kans op het optreden van mogelijke bijwerkingen weegt niet op tegen de informatie die gewonnen wordt door dit onderzoek.

Een dokter en/of technicus is altijd aanwezig gedurende de scan om maximale zorg te leveren mocht er een bijwerking optreden.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25  
Maastricht 6229HX  
NL

### **Wetenschappelijk**

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25  
Maastricht 6229HX  
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)

Vrijwilligers:

- mannen of vrouwen
- leeftijd: 18-70 jaar
- fecaal continent
- informed consent begrepen en ondertekend

Patiënten:

- mannen of vrouwen
- leeftijd: 18-70 jaar
- informed consent begrepen en ondertekend
- in aanmerking komend voor sacrale neuromodulatie

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

Algemene exclusiecriteria

- Neurologische ziekten die het centraal zenuwstelsel en/of brein aantasten
- Psychiatrische ziekten zoals claustrofobie, schizofrenie
- Inflammatoire darmziekten: m. Crohn, colitis ulcerosa
- Voorgeschiedenis van obstipatie of colorectaal kanker
- Anale fissuren/fistels
- Gebruik van antidepressiva, anti-eleptica, slaapmedicatie, morfineachtige medicatie
- Drugs-/alcoholmisbruik
- Nierfalen
- Zwangerschap

MRI-exclusiecriteria:

- Een medisch implantaat (behalve als ze MR-safe of MR-conditional zijn)

- Achtergebleven draden op het lichaam (bijv. tijdelijk pacen)
- Vatbaar voor hartfalen
- Verhoogd risico op een hartaanval of andere cardiale problemen
- Cardiale arritmieën
- Verminderde thermoregulatie
- Morbide obesitas
- Misselijk (aspiratierisico)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 11-11-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 06-11-2019                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 20-04-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |



|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 08-09-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 08-12-2023                                                                              |
| 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     | NL70841.068.19 |