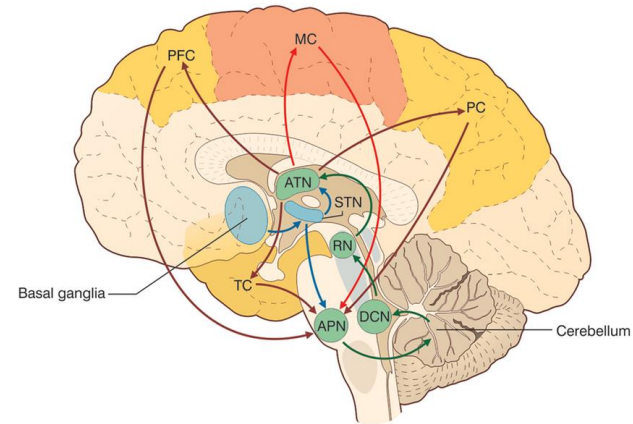
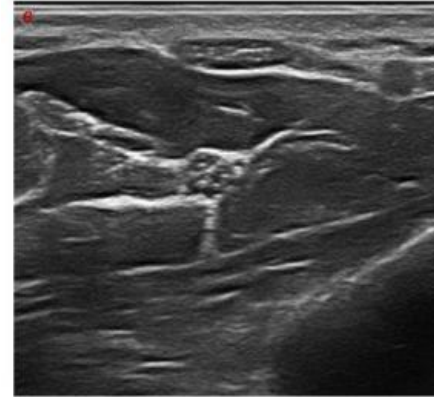


Gelijkstroomstimulatie over het cerebellum bij SCA3



Roderick Maas
Radboudumc Nijmegen

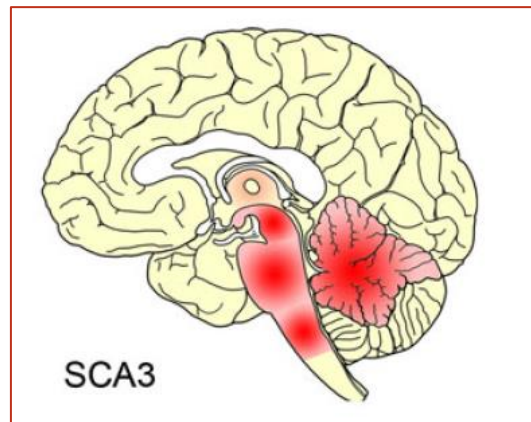
Zenuw- en spierecho bij SCA3



Roderick Maas
Radboudumc Nijmegen

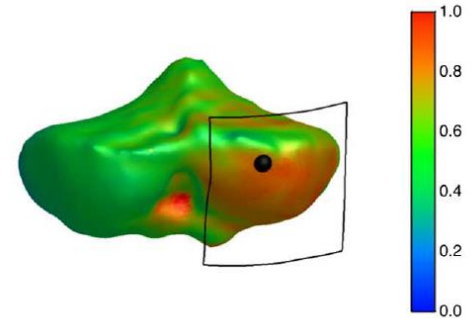
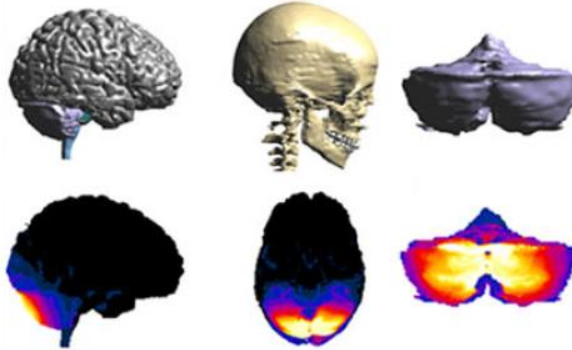
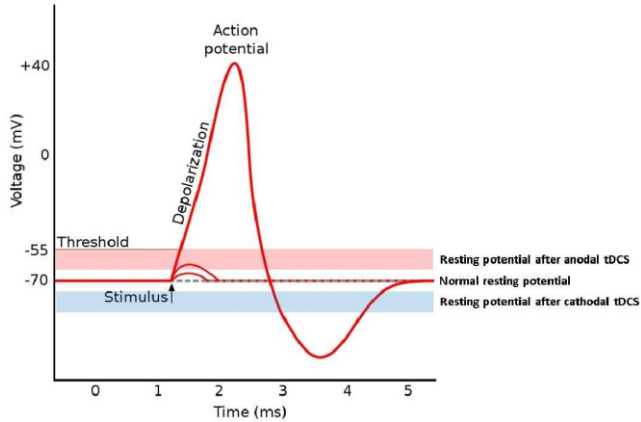
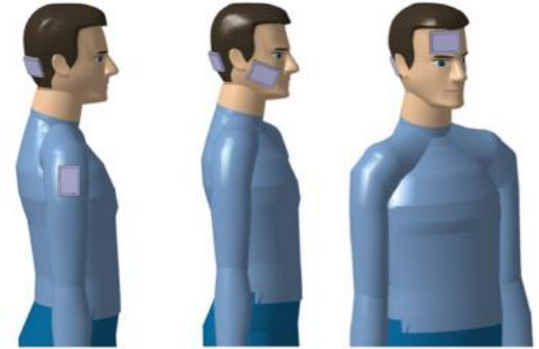
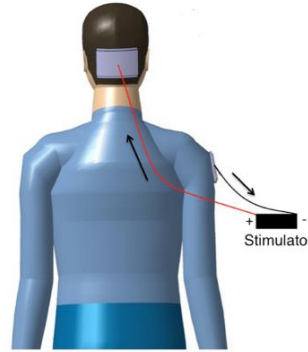
Spinocerebellaire ataxie type 3

- Meest voorkomende dominant overervende ataxie
- Repeat in het *ATXN3*-gen
- Diverse klinische uitingsvormen
- Geleidelijk progressieve achteruitgang
- Geen gerichte behandeling

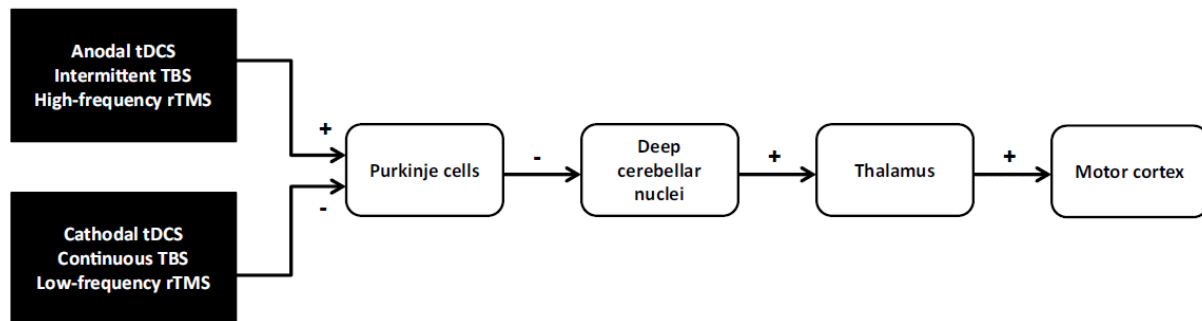
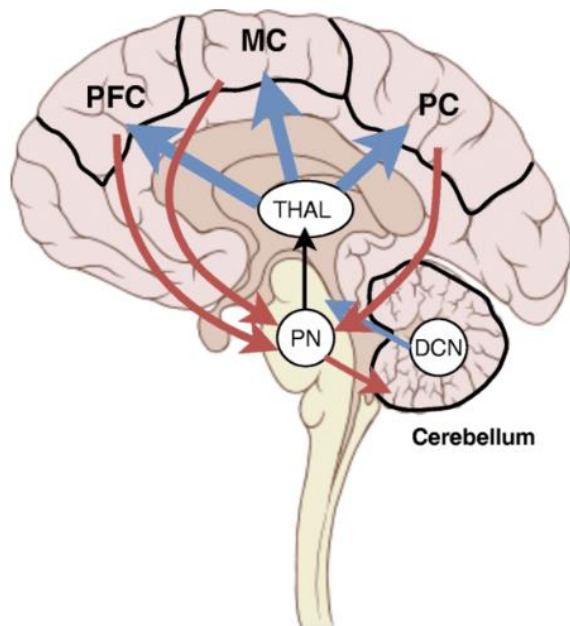




Cerebellaire gelijkstroomstimulatie (tDCS)



Herhaalde tDCS-sessies – neuroplasticiteit



Cerebellaire tDCS in ataxie

N = 20

- SCA2 (5)
- SCA38 (2)
- SCA14 (1)
- Friedreich ataxie (1)
- AOA type 2 (1)
- FXTAS (1)
- MSA-C (4)
- ILOCA (5)

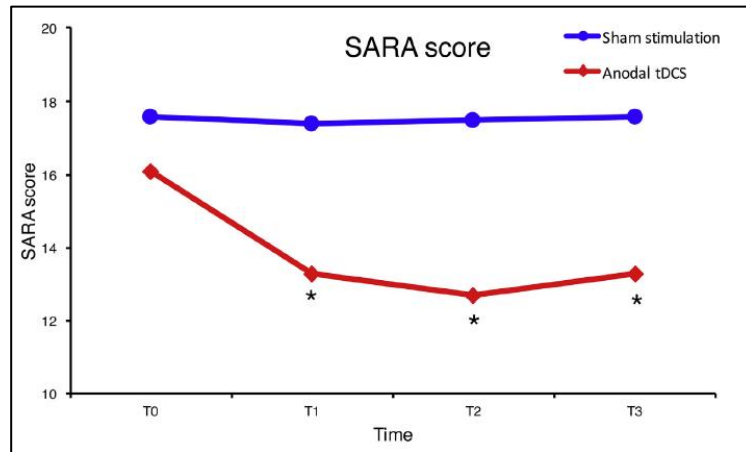
Behandeling

- Anodale tDCS
- Sham tDCS

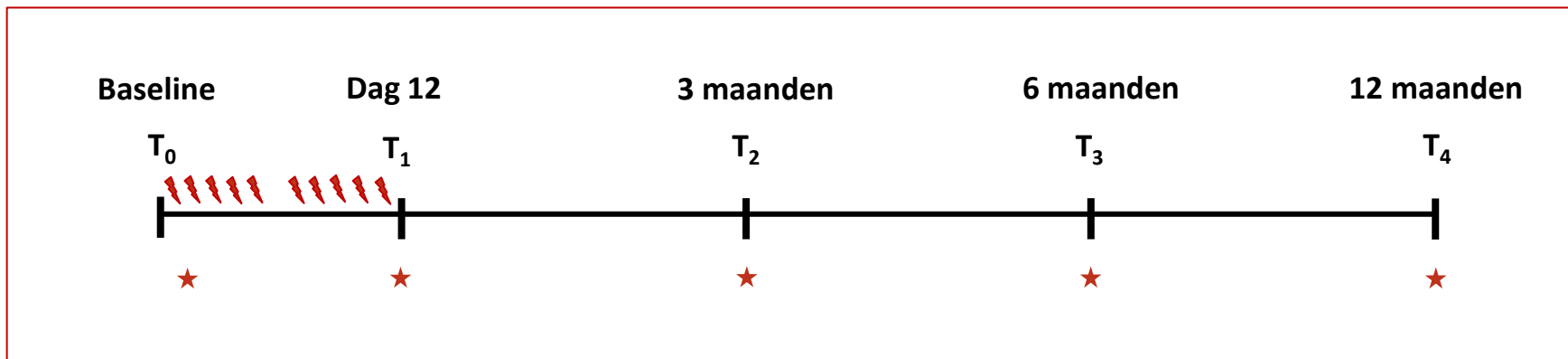
- ✓ 2 mA, 20 min
- ✓ 5 dagen per week gedurende 2 weken

Belangrijke issues

- Grote variatie aan oorzaken van ataxie
- Duur van effect?
- Effecten op cerebellaire niet-motorische functies?



SCA3-tDCS trial



Inclusiecriteria

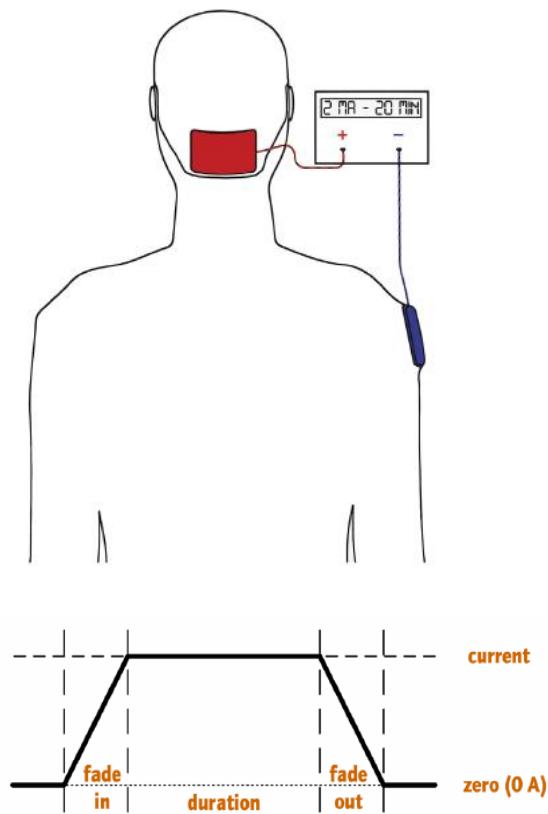
- Leeftijd ≥ 16 jaar
- *ATXN3* repeatexpansie
- $3 \leq \text{SARA-score} \leq 20$

Exclusiecriteria

- Epilepsie
- Eerdere hersenoperatie
- Metalen in of vlakbij de schedel
- Pacemaker
- Zwangerschap
- Ernstige huidaandoening op plek van elektroden

Interventie

- NeuroConn constant current stimulator
- Twee 7 x 5 cm rubber elektroden
- Sessie
 - 30 s ramp-up
 - 20 min 2 mA of sham
 - 30 s ramp-down
- Patiënten en onderzoekers geblindeerd



Uitkomstmaten

Motorisch

- **SARA-score**
- 8 m looptest
- 9-hole peg test
- PATA repetition rate



Patiënt-gerapporteerd

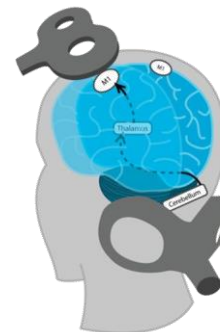
- EQ-5D-5L
- Patient Health Questionnaire-9
- Profile of Mood States
- Friedreich Ataxia Rating Scale ADL score

Cognitief

- Cerebellar cognitive affective syndrome scale
 - Totale score
 - Aantal fails

Neurofysiologisch

- Cerebellar brain inhibition
- Balansonderzoek





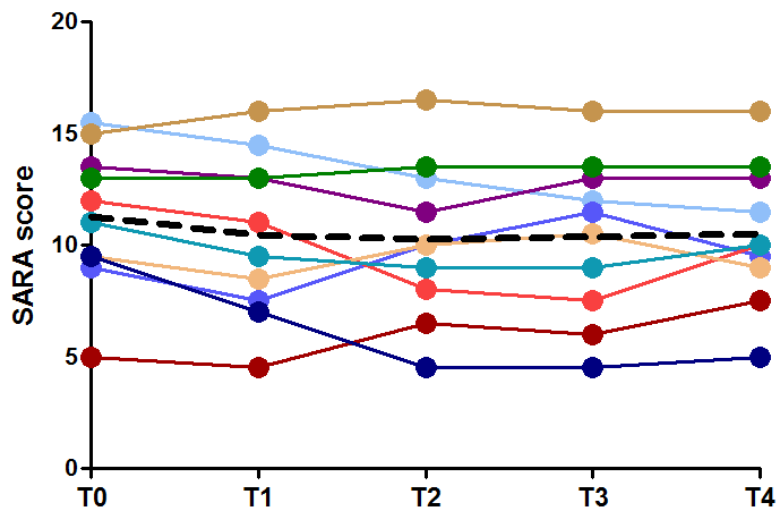
Baseline

	Sham tDCS (n = 10)	Echte tDCS (n = 10)
Leeftijd	51.4 ± 9.8	52.4 ± 10.8
Debuutleeftijd	42.6 ± 8.8	45.2 ± 9.9
Ziekte duur	8.8 ± 6.2	7.2 ± 4.7
Repeatlengte	67.3 ± 3.1	67.8 ± 3.8
Geslacht (% man)	5 (50)	7 (70)
SARA-score	12.5 ± 4.7	11.3 ± 3.2
ADL-score	11.9 ± 3.5	12.6 ± 4.1

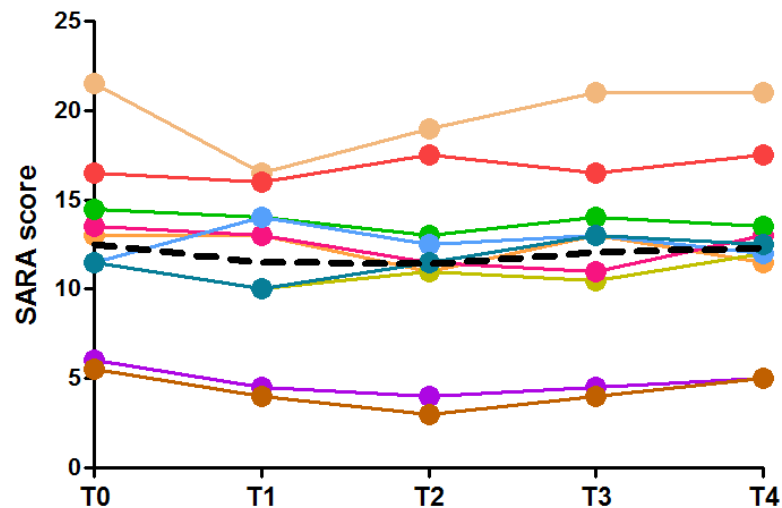


Primaire uitkomstmaat

Real tDCS

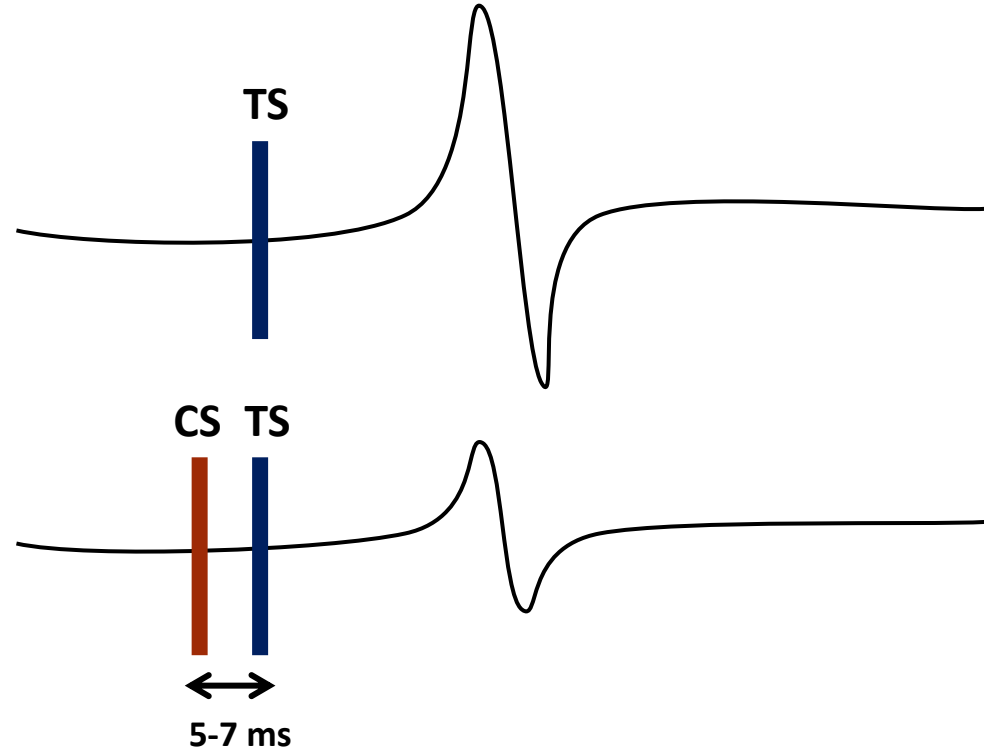
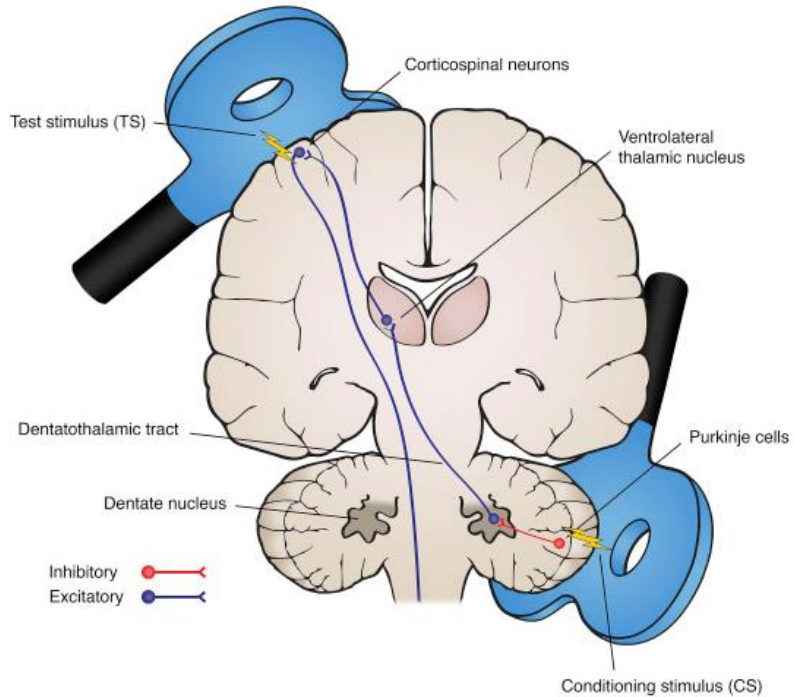


Sham tDCS



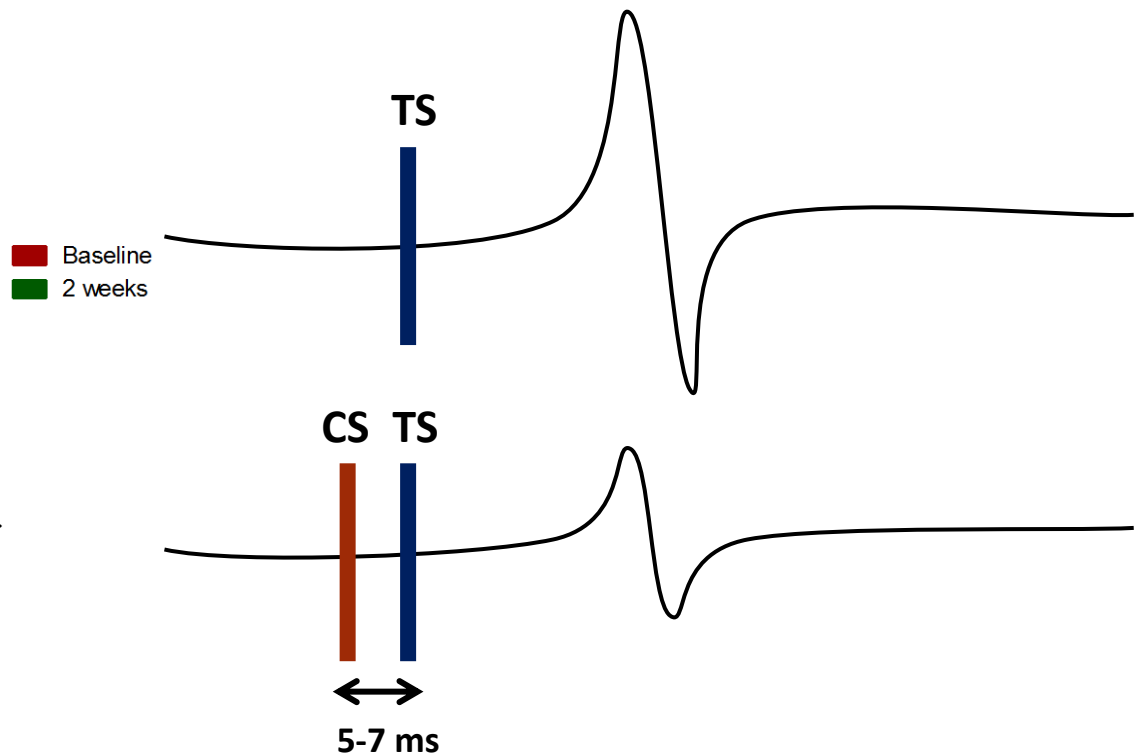
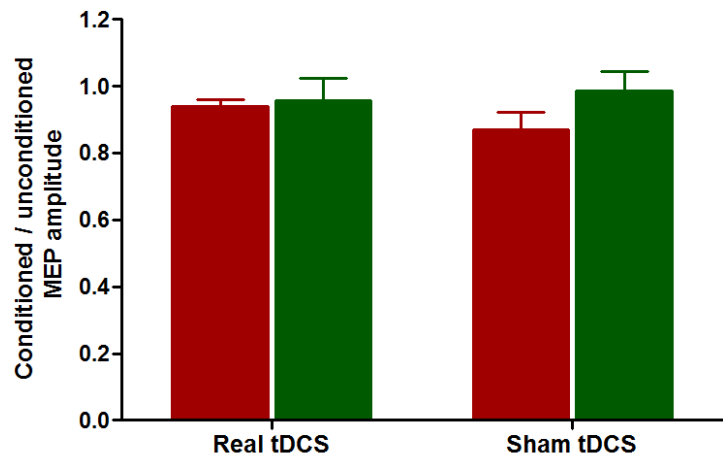


Cerebellar brain inhibition



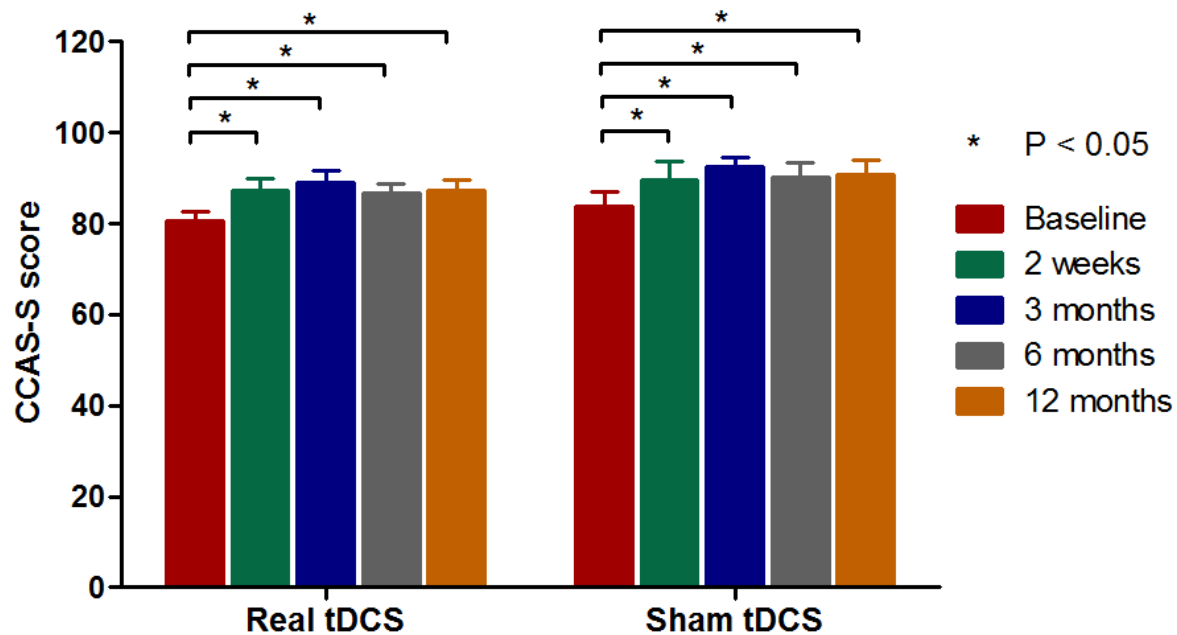


Cerebellar brain inhibition



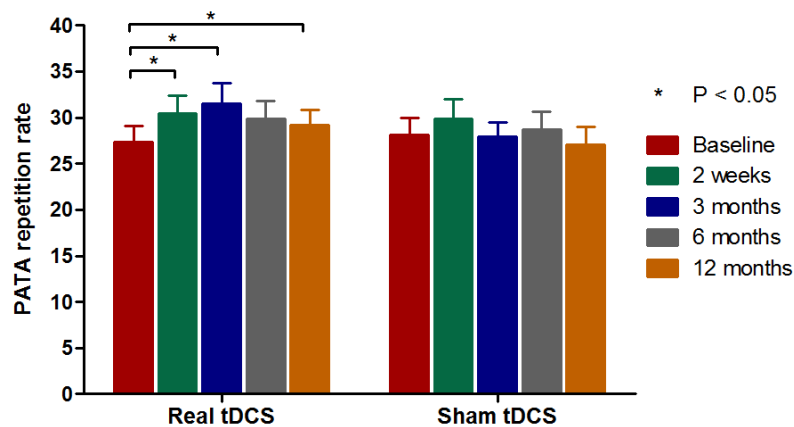
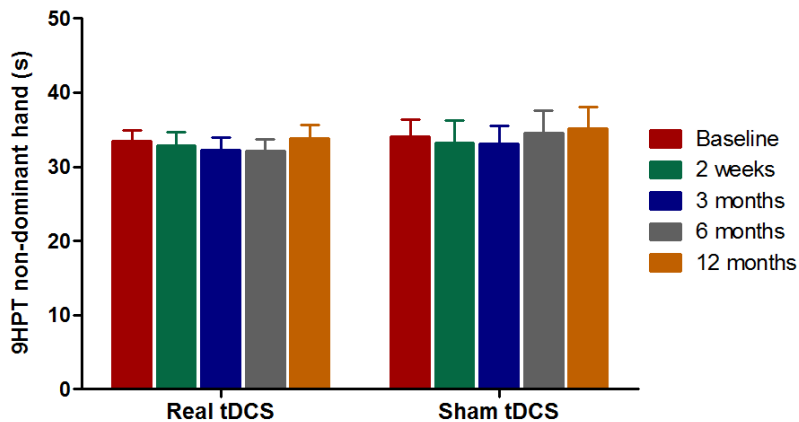
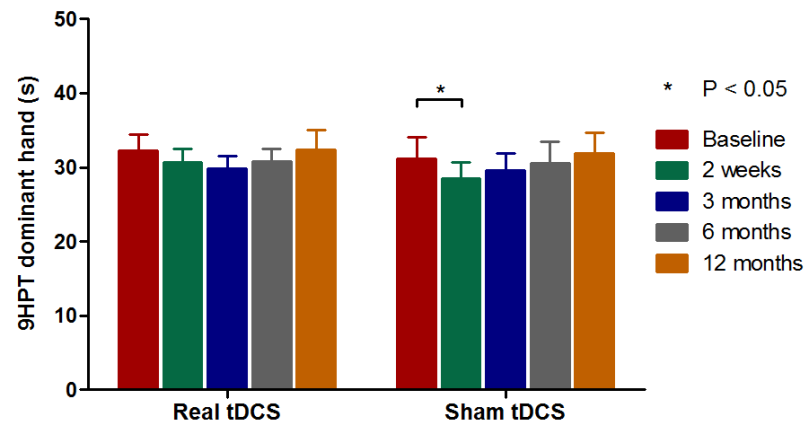
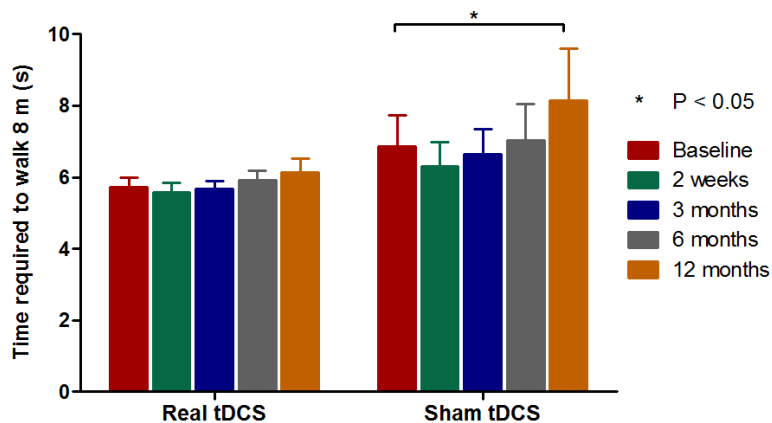


Cognitieve uitkomsten



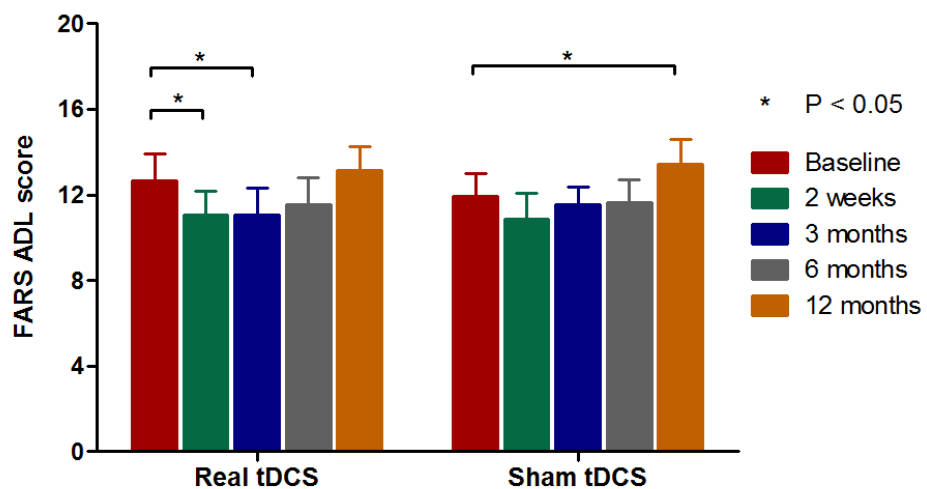
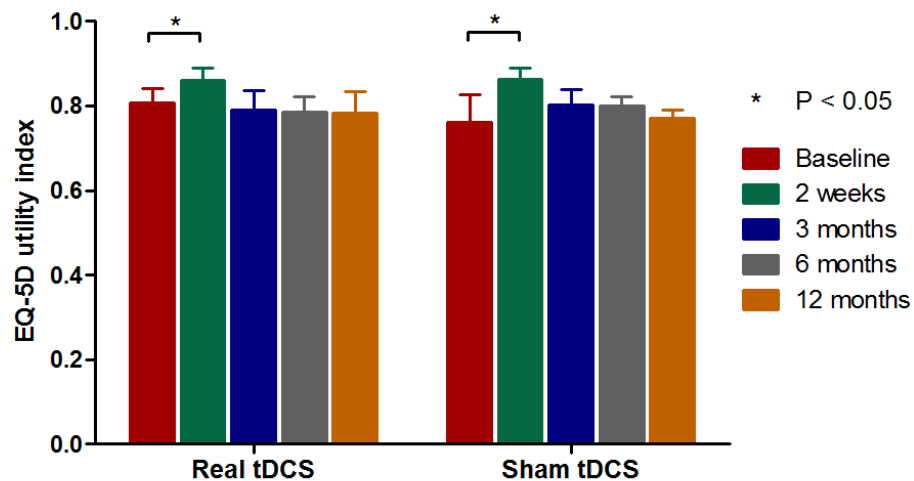


Secundaire motorische uitkomstmaten





Patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten



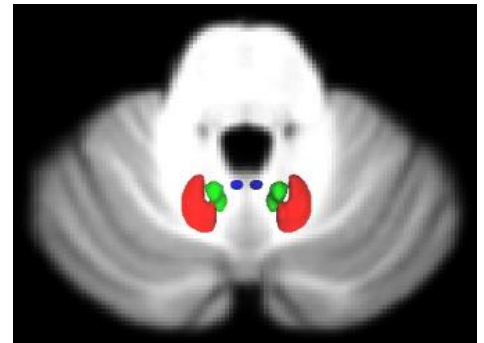
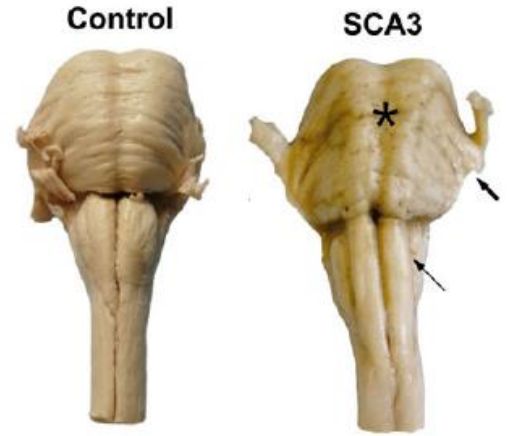
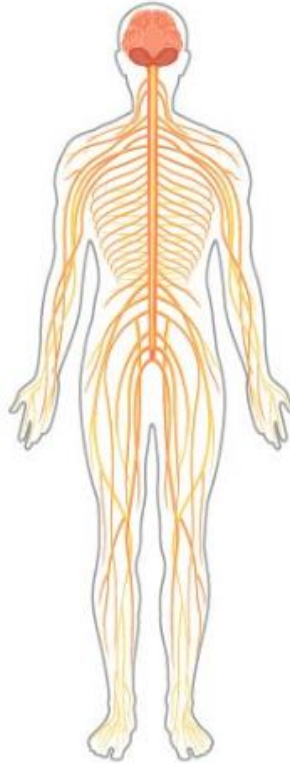
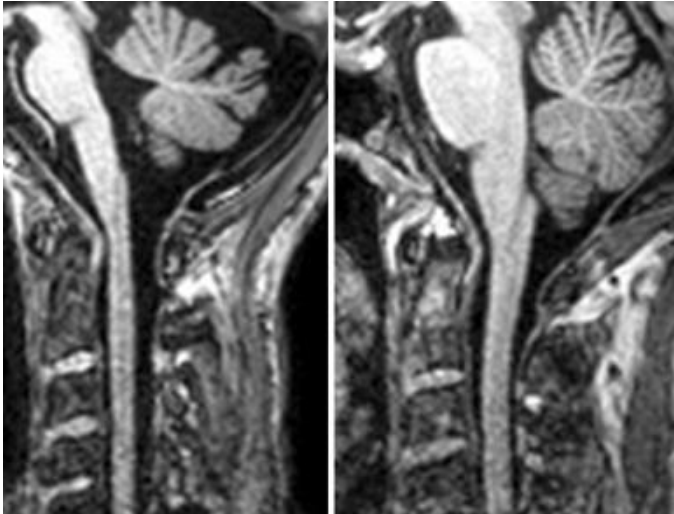
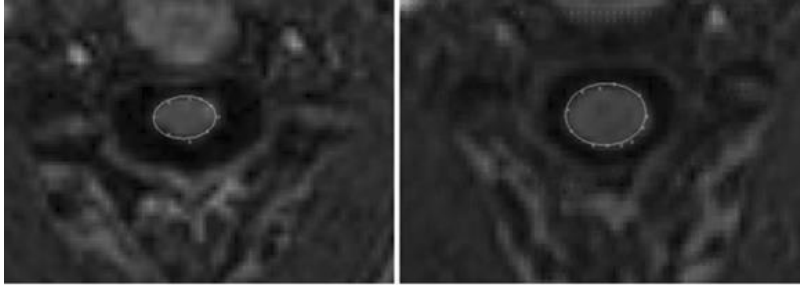
Verschillen in patiëntkenmerken

	Dit onderzoek	Benussi et al. 2017	P-waarde
Leeftijd	51.9 ± 10.0	45.3 ± 14.6	0.18
Ziekte duur	8.0 ± 5.4	16.0 ± 9.4	0.008
SARA-score	11.9 ± 3.9	17.9 ± 6.5	0.006
8 m looptest (s)	6.3 ± 2.1	10.8 ± 6.7	0.011
9HPT dominante hand (s)	31.6 ± 8.3	50.9 ± 23.1	0.003
9HPT niet-dominante hand (s)	33.6 ± 6.4	55.0 ± 21.9	< 0.001

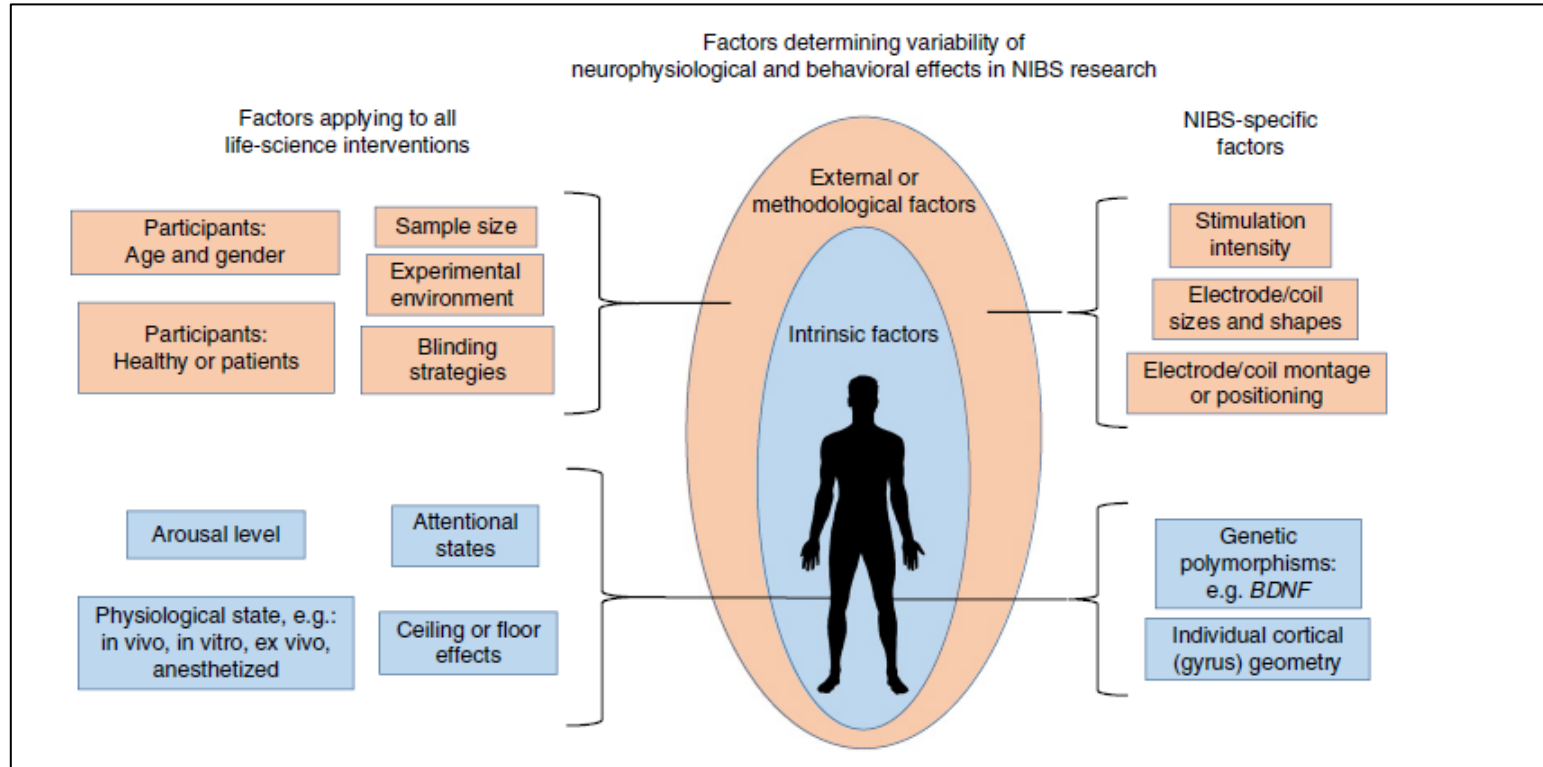




SCA3-gerelateerde factoren

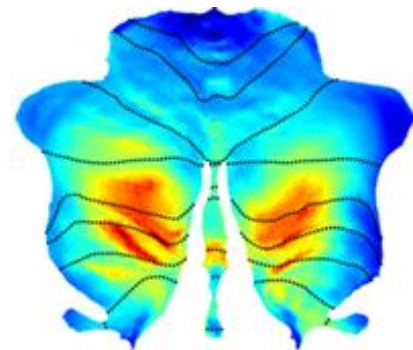
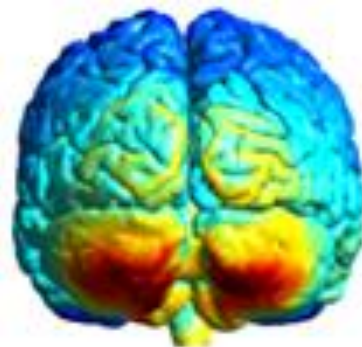


tDCS-gerelateerde factoren



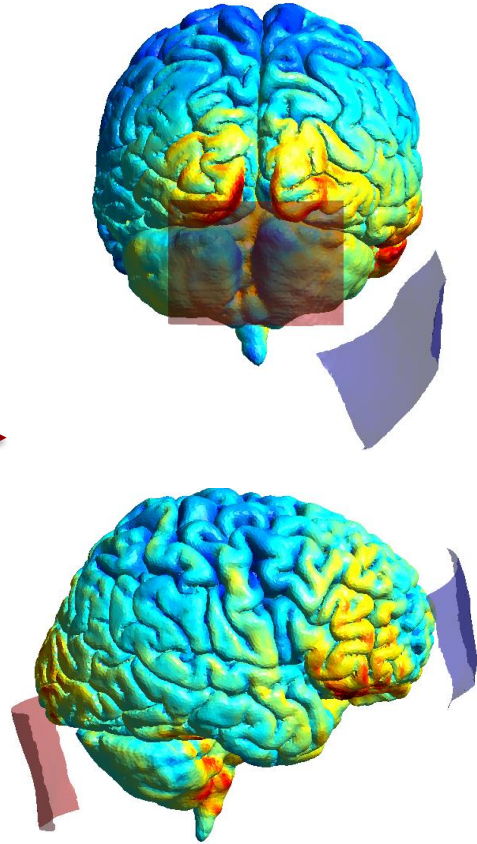
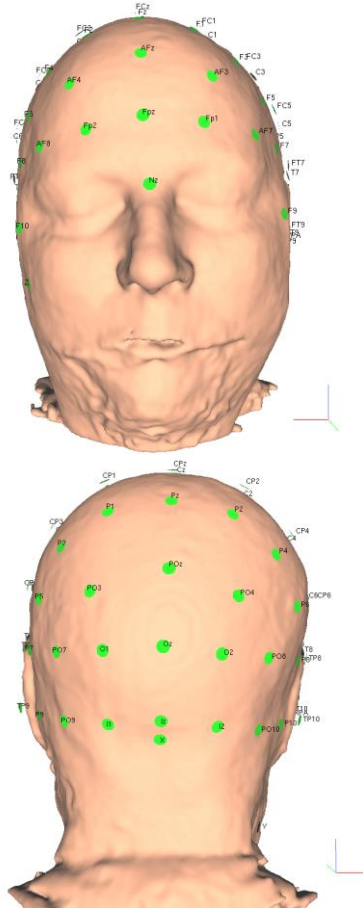
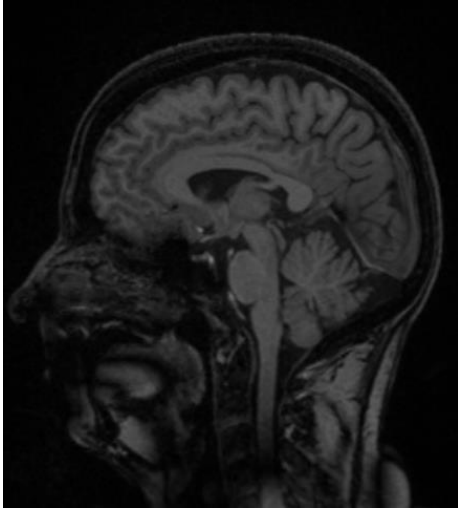


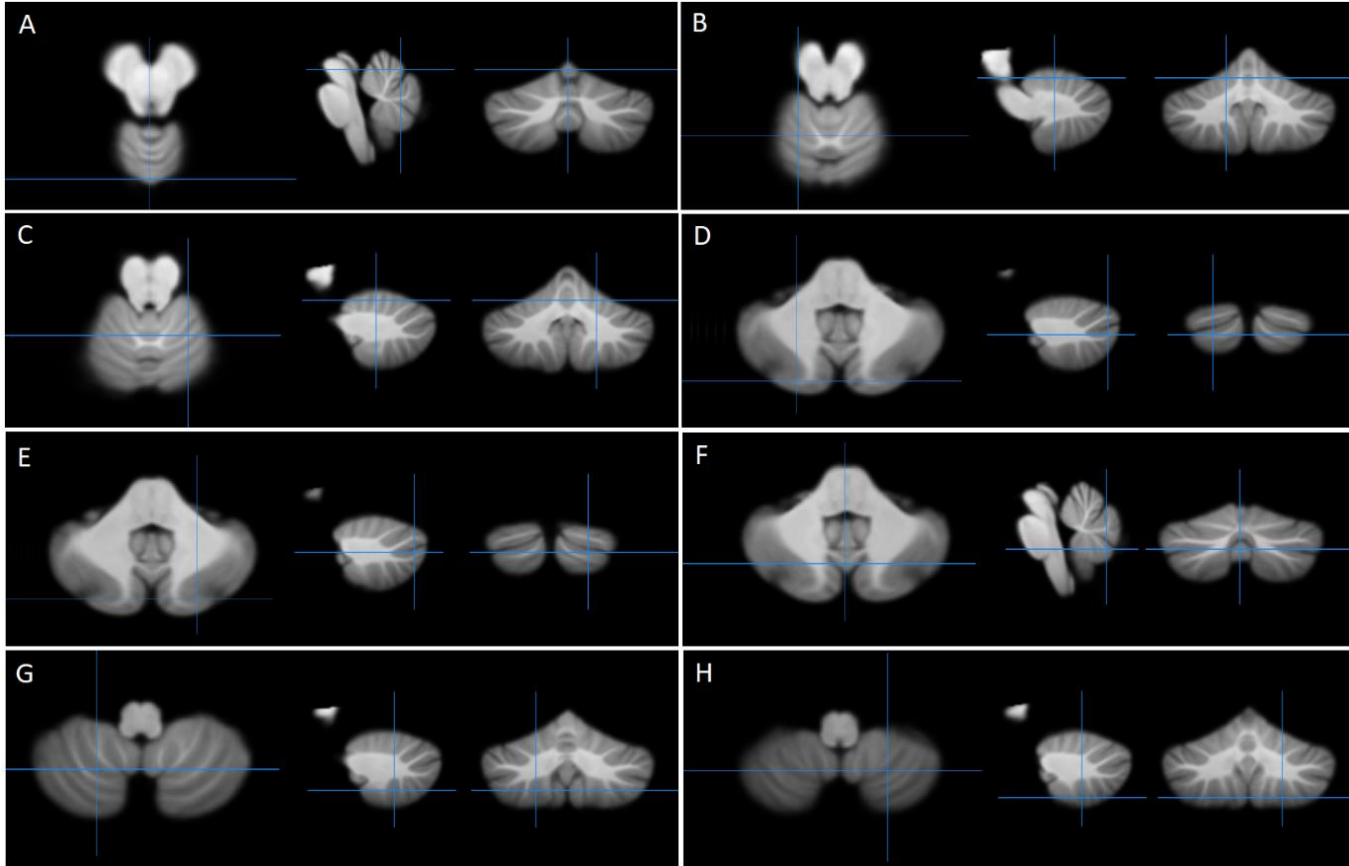
Voorspellers van effect na tDCS?





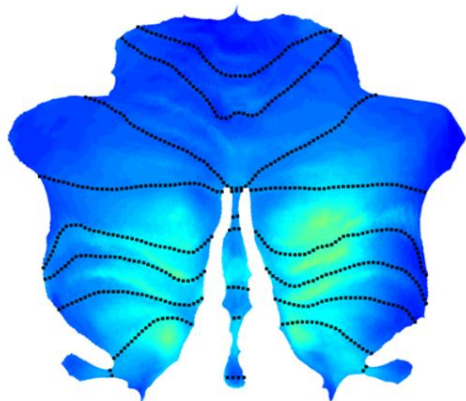
Individuele hoofdmodellen



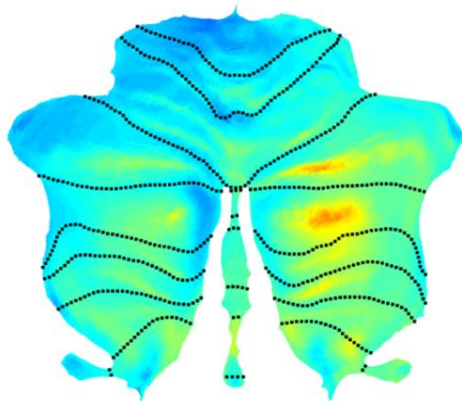




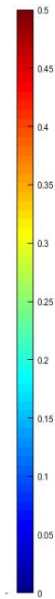
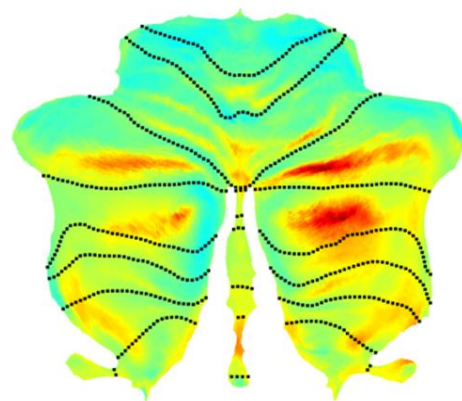
Lower neck



Buccinator

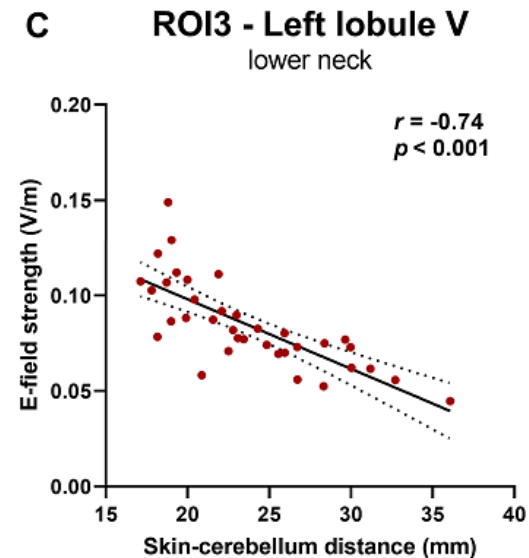
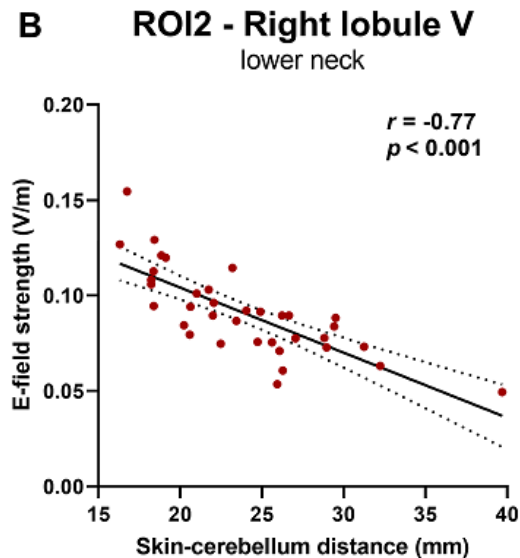
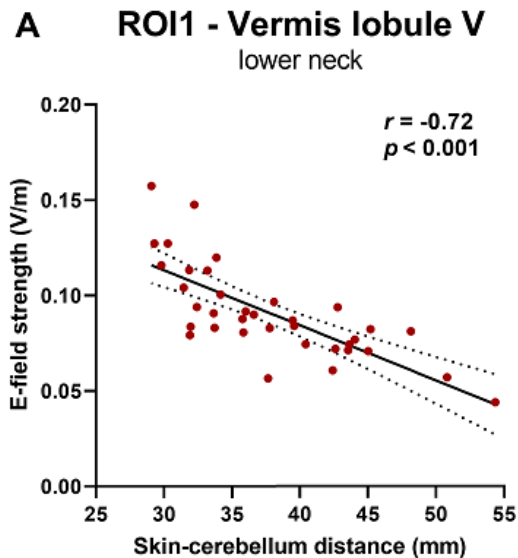


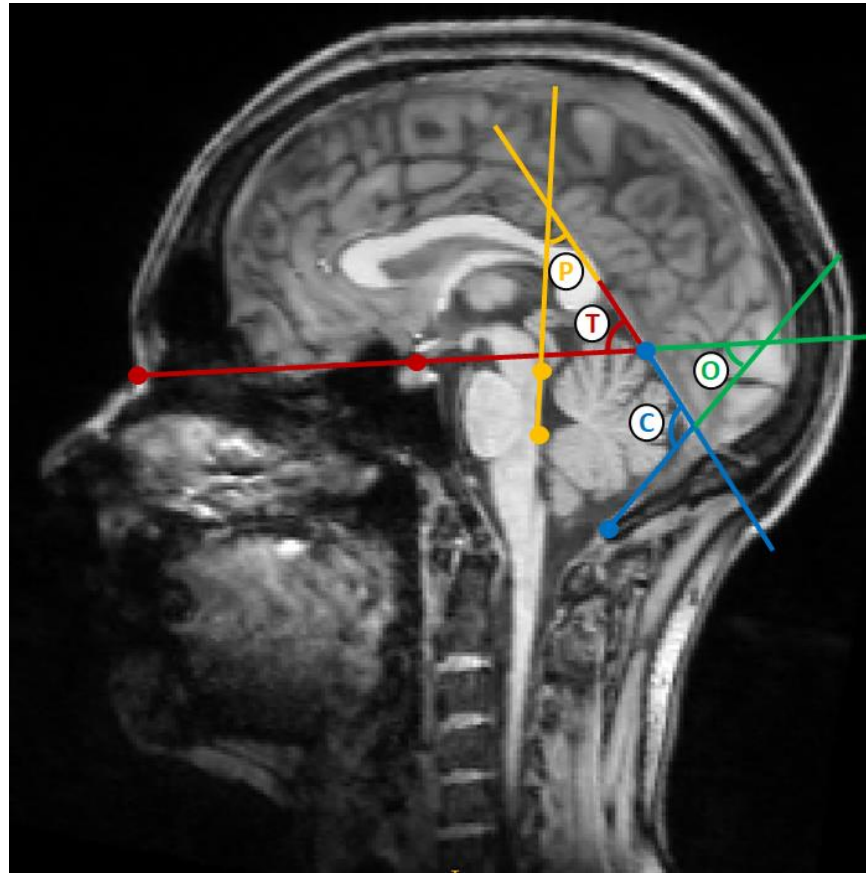
Frontopolar





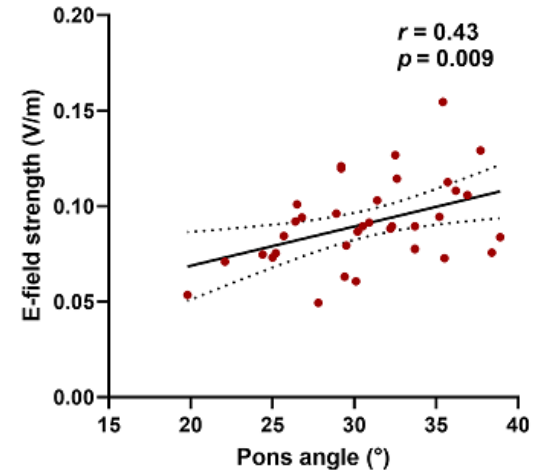
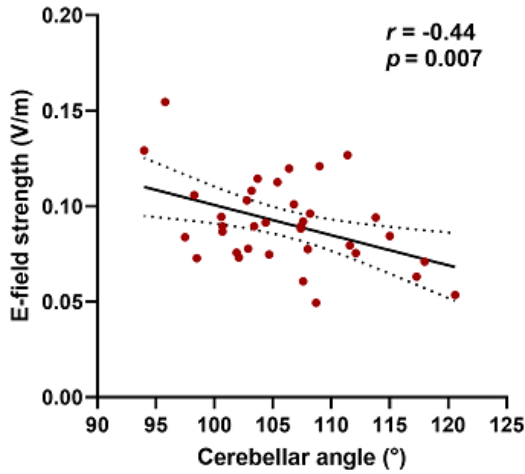
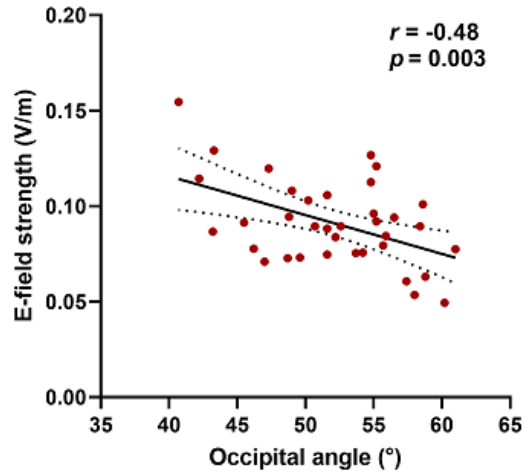
Invloed van huid-cerebellum afstand







Invloed van verschillende hoeken

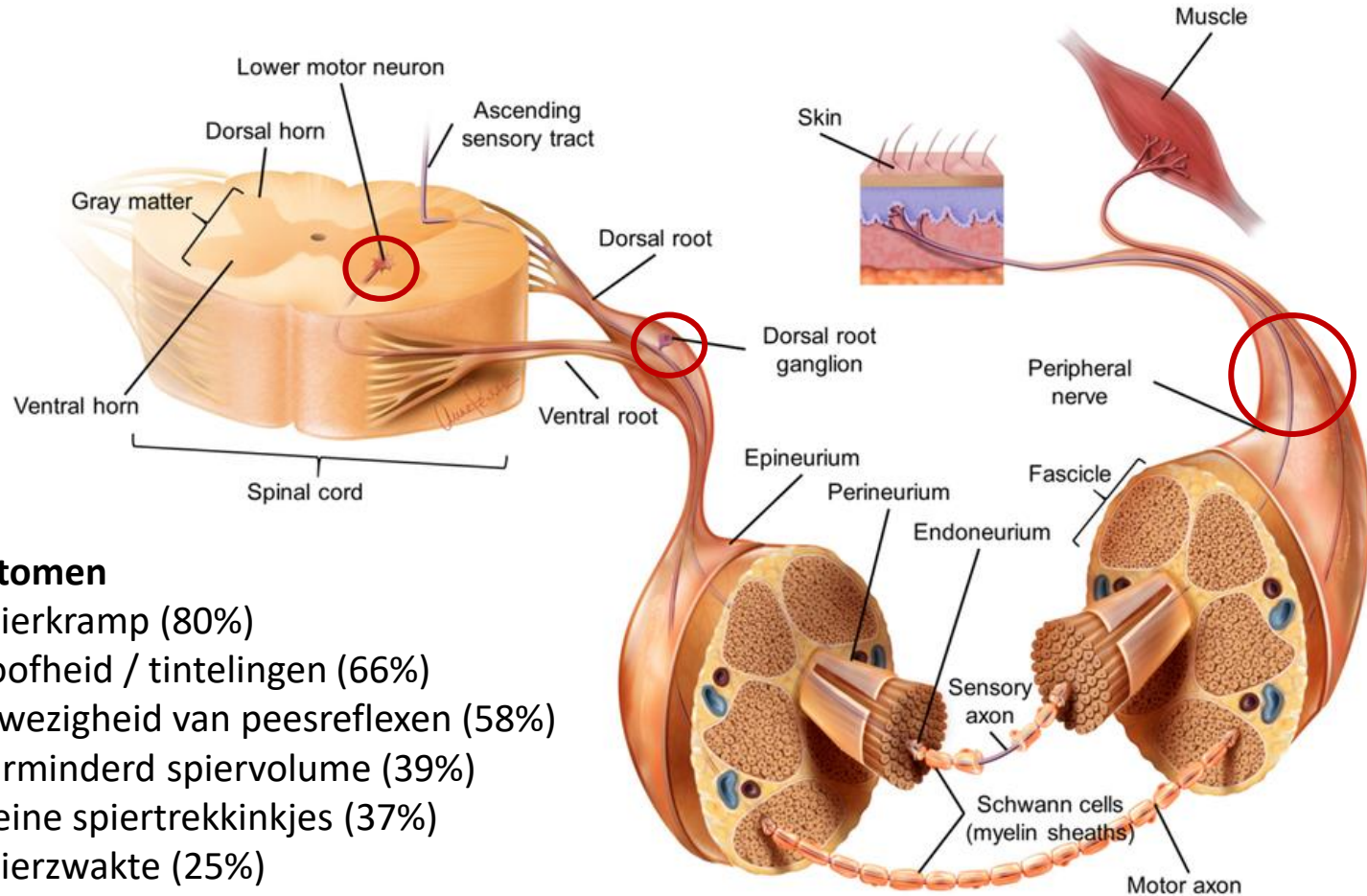




Spier- en zenuwecho in SCA3

Looking beyond the central nervous system in SCA3: nerve and muscle ultrasound as potential imaging markers to quantify and monitor peripheral nervous system degeneration





Symptomen

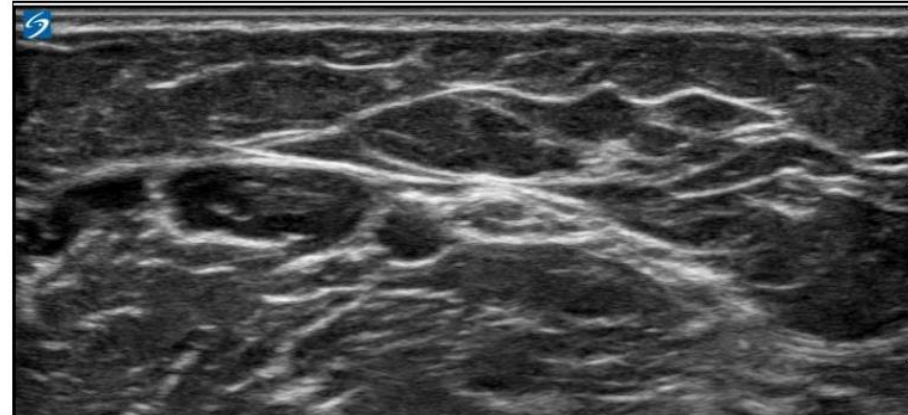
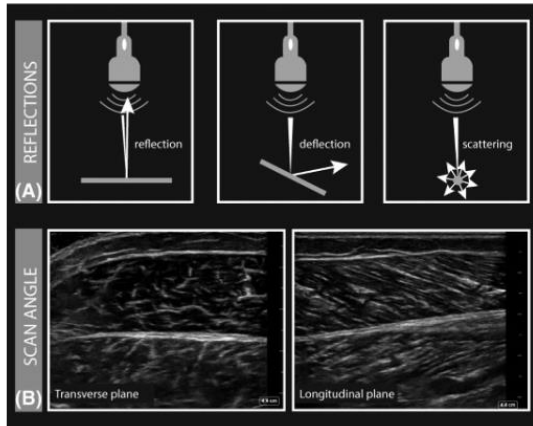
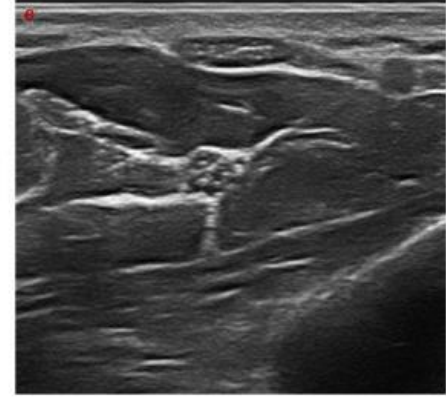
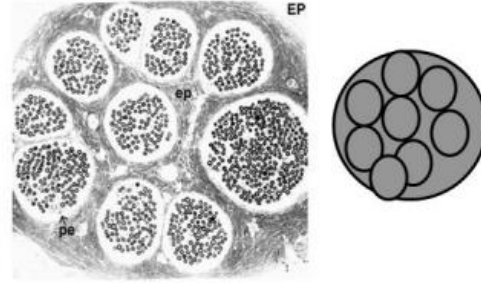
- Spierkramp (80%)
- Doofheid / tintelingen (66%)
- Afwezigheid van peesreflexen (58%)
- Verminderd spiervolume (39%)
- Kleine spiertrekkinkjes (37%)
- Spierzwakte (25%)



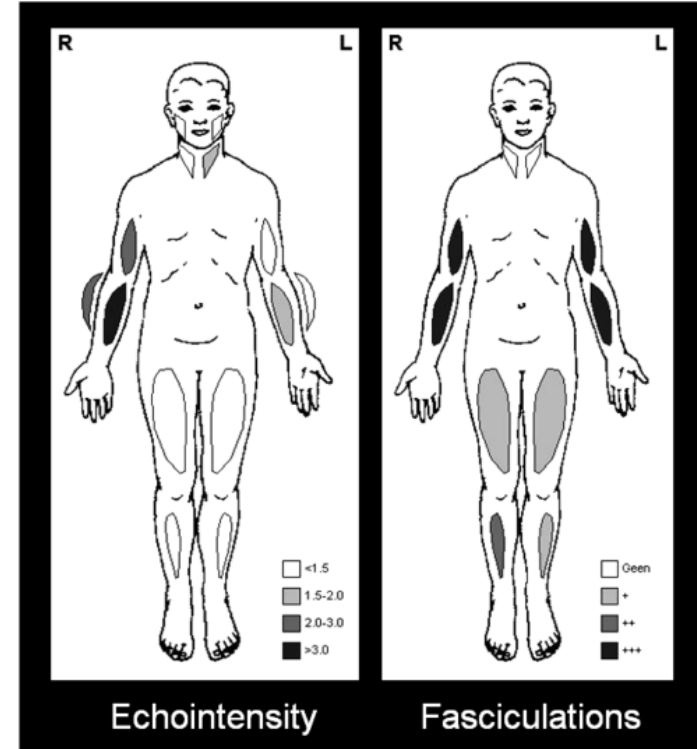
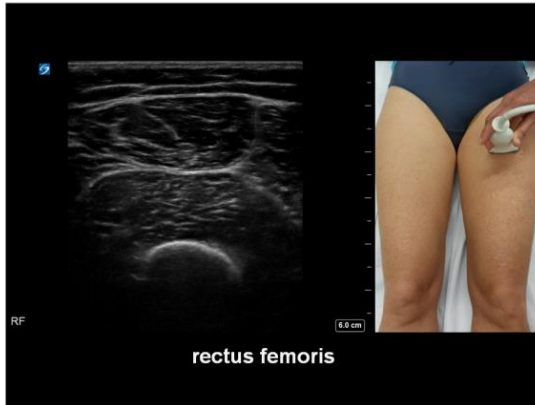
Klinische trials

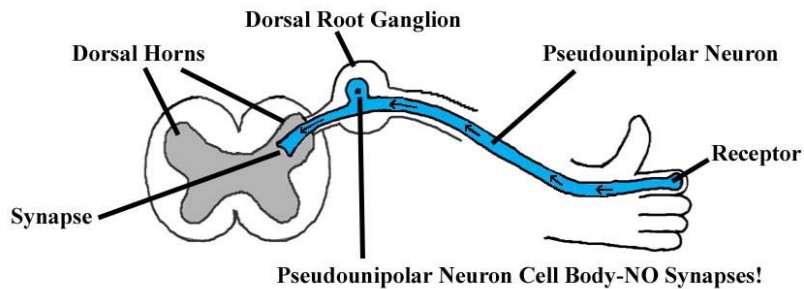
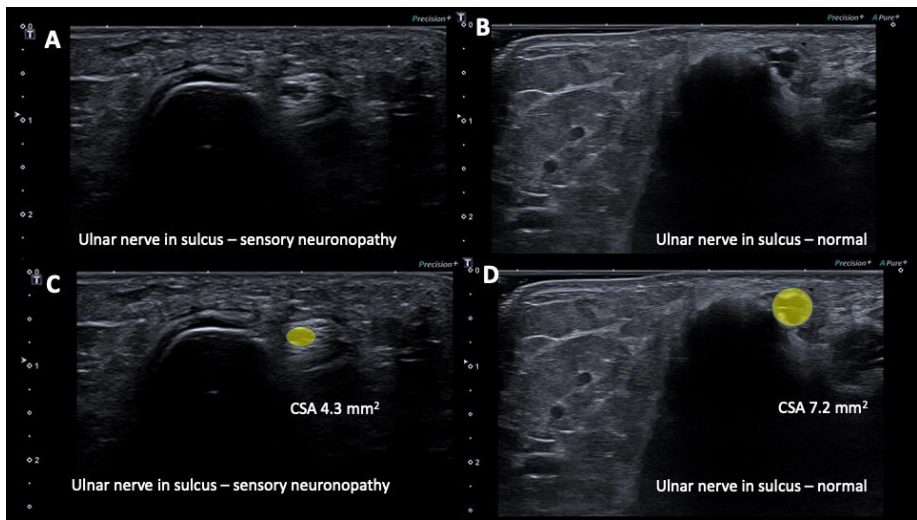
- Noodzaak van objectieve biomarkers die ziekteprogressie aangeven
 - MRI
 - Bloed / hersenvocht
- Markers perifeer zenuwstelsel?
 - MRI zenuwen – microstructurele schade in symptomatische SCA3 (n = 11) en presymptomatische SCA3 (n = 7)

Zenuwecho



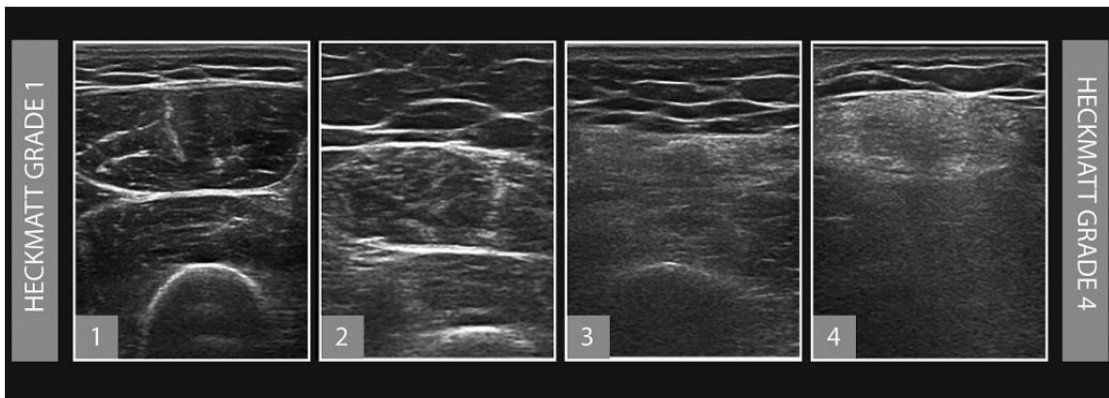
Spierecho





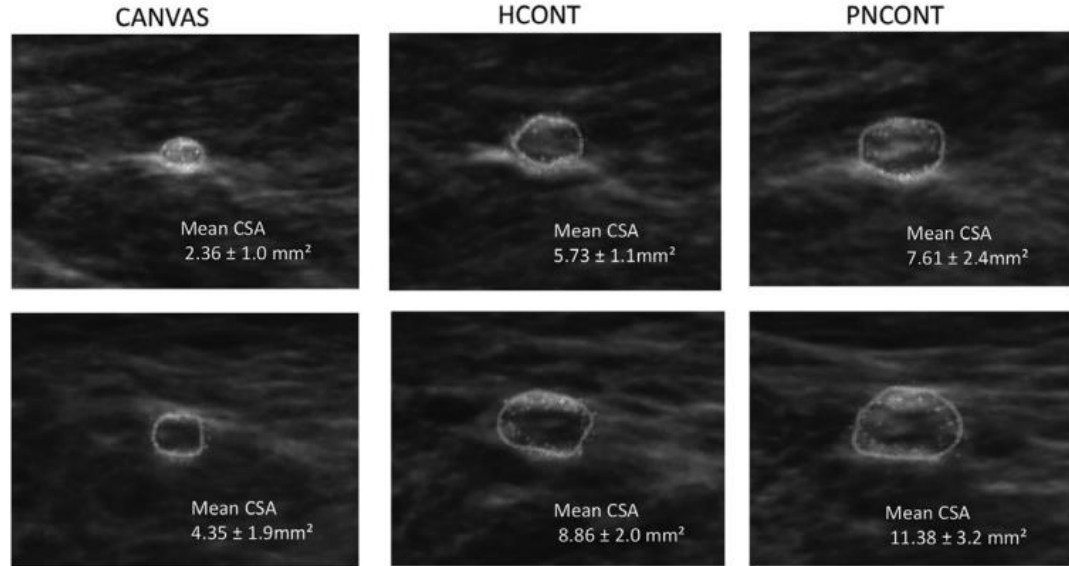
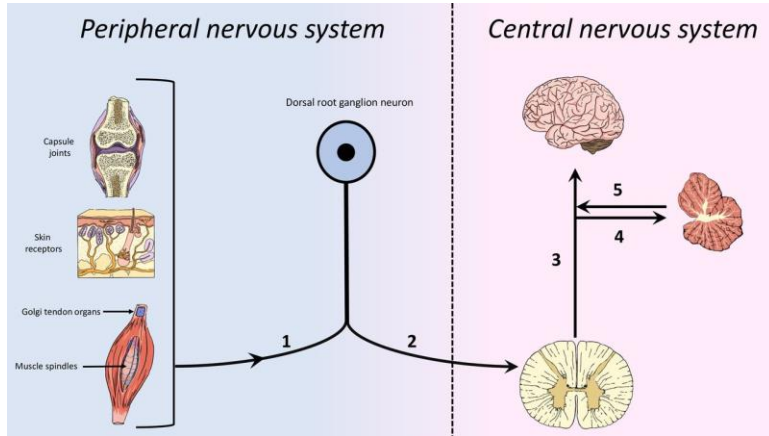
Hypothesen in SCA3

- Kleinere zenuwen in armen en benen
- Verminderde spierdikte
- Verhoogde echo-intensiteit (“wittere spieren”)





CANVAS





Doelen van het onderzoek

Onderzoeken of:

- 1) Zenuw- en spierecho adequaat onderscheid kunnen maken tussen mensen met SCA3 en gezonde controles zonder spier- of zenuwaandoening. Diagnostische biomarker van perifeer zenuwstelsel betrokkenheid?
- 2) Zenuw- en spierecho al afwijkingen kunnen aantonen in presymptomatische dragers van een SCA3-mutatie.
- 3) Zenuwecho al afwijkingen kan aantonen in mensen met SCA3 zonder afwijkingen op het EMG.
- 4) Afwijkingen op zenuw- en spierecho bij mensen met SCA3 gerelateerd zijn aan de ernst van de ataxie, ziekteduur, activiteiten van het dagelijks leven, patient-gerapporteerde kramp en neuropathiescores, cognitie, kwaliteit van leven, vermoeidheid, stemming en PROM-Ataxia score.
- 5) Afwijkingen op zenuw- en spierecho gerelateerd zijn aan concentraties neurofilament light chain in bloed.
- 6) Zenuw- en spierecho veranderingen kunnen detecteren bij een follow-up meting na 1 jaar. Monitoring biomarker van perifeer zenuwstelsel betrokkenheid?



Wie kan deelnemen?

- Mensen met een aangetoonde SCA3-mutatie die hiervan reeds (balans)klachten ervaren (n = 30)
- Mensen met een aangetoonde SCA3-mutatie die hiervan nog geen (balans)klachten ervaren (n = 10)
- Gezonde controlepersonen zonder een neurologische aandoening (n = 20)

Uitsluitcriterium

- Andere aandoeningen die kunnen leiden tot beschadiging van zenuwen en spieren



Protocol

Zenuwecho

- 3 zenuwen in de arm, 2 zenuwen in het been

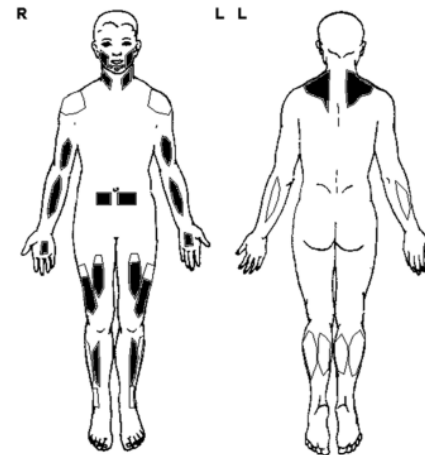
Spierecho

- Diverse spieren in aangezicht/hals, armen, buik en benen

EMG (zenuwgeleidingsonderzoek)

- 3 zenuwen in de arm, 2 zenuwen in het been

Follow-up na 1 jaar



Andere uitkomstmaten

Neurologisch onderzoek

- SARA-score
- Neuropathie score
- 8 m looptest
- 9-hole peg test
- Geheugentest



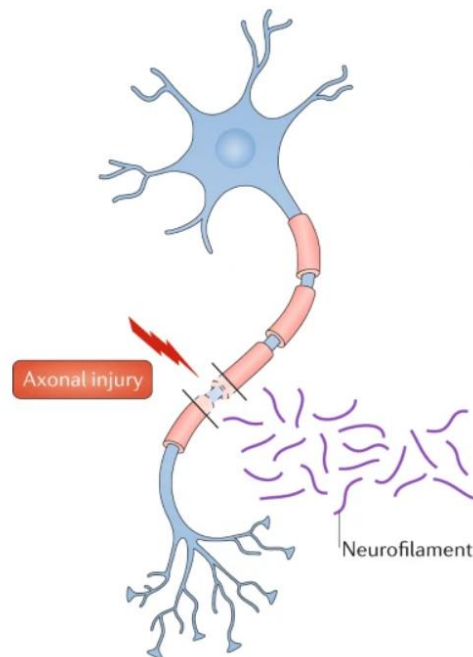
Vragenlijsten

- Spierkramp
- Activiteiten van het dagelijks leven
- Kwaliteit van leven
- Stemming
- Vermoeidheid
- PROM-Ataxia



Bloed

- Neurofilament light chain concentratie (5 ml)





Conclusies

- Op groepsniveau na 10 tDCS-sessies
 - geen motorische of cognitieve verbetering in SCA3-patiënten
 - geen verandering in de verbindingen tussen kleine en grote hersenen in SCA3-patiënten
- Anatomische verschillen tussen mensen beïnvloeden de sterkte van het elektrische veld in de kleine hersenen
- Binnenkort start nieuw wetenschappelijk onderzoek in het Radboudumc met zenuw- en spierecho bij mensen met SCA3

Vragen?

roderick.maas@radboudumc.nl