

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

TRACK-HD deckt signifikante Veränderungen in präsymptomatischen HD Mutationsträgern und Patienten auf



Der Ein-Jahres-Bericht der TRACK-HD Studie zeigt eine Anzahl von Veränderungen in präsymptomatischen HD Mutationsträgern

Von Dr Jeff Carroll am 22. Februar 2011

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Dr Hoa Nguyen

Ursprünglich veröffentlicht am 1. November 2010

TRACK-HD, eine Observationsstudie an Menschen mit der HD Mutation, hat Daten veröffentlicht, die Veränderungen über den Zeitraum des ersten Jahres der Studie beschreiben. Diese Daten zeigen eine Anzahl von Veränderungen, die robust innerhalb eines einzelnen Jahres an HD Patienten beobachtet werden können und welche verwendet werden können, um Therapiestudien zu planen. Bildgebungsuntersuchungen des Gehirns waren insbesondere geeignet, um deutlich Veränderungen zu erkennen, die durch die HD Mutation verursacht sind.

Therapiestudien und Endpunkte

Alle von HD betroffenen Menschen hoffen auf erfolgreiche Therapiestudien, die zur Entdeckung effektiver Behandlungen für die HD führen. Wirkungsvolle Medikamente zu finden ist schwierig, aber der Prozess, diese zu testen, ist auch komplex. Eine der Schwierigkeiten bei HD Therapiestudien ist herauszufinden, was man messen muss, um zu entscheiden, ob ein Medikament wirkt oder nicht. Es ist einfach, sich vorzustellen, dass ein Medikament gegen Krebs getestet werden kann, indem man die Größe des Tumors von Patienten, die das Medikament nehmen, mit Patienten vergleicht, die das Medikament nicht nehmen. Die Tumorgöße in diesem Beispiel wäre das, was wir einen Endpunkt in einer Therapiestudie nennen, weil es das ist, was wir eigentlich messen. Medikamentenstudien sind erfolgreich oder scheitern basierend auf diesen Endpunkt-Messungen. Medikamente für die HD zu testen, ist ein wenig komplizierter als das Krebsbeispiel. Es gibt typische Bewegungsstörungen (Chorea), die mit der Erkrankung vergesellschaftet sind, aber sie treten erst auf, wenn bereits deutliche Schäden im Gehirn vorhanden sind. Außerdem, da wir Menschen durch einen DNA-Test identifizieren können, die an HD erkranken werden und bevor sie Symptome bekommen, wollen wir viel lieber Menschen mit Medikamenten behandeln, die das Auftreten von HD verzögern können, wenn es den Patienten noch gut geht, und nicht erst warten bis Bewegungsstörungen aufgetreten sind. Daher müssen wir Veränderungen identifizieren, die früh auftreten, und entscheiden, welche von diesen Veränderungen sensitiv genug sind, um sie als Endpunkte in Therapiestudien zu verwenden.

TRACK-HD

Die TRACK-HD Studie, mit Standorten in Kanada, Frankreich, den Niederlanden und Großbritannien, hat sich zum Ziel gesetzt, diese Frage zu beantworten. Teilnehmer haben jedes Jahr eine einzelne Vorstellung in einem dieser Standorte über drei Jahre hinweg. Die erste Vorstellung, oder auch „Baseline (=Grunduntersuchung)“ genannt, hat für jeden Patienten zwischen Januar und August 2008 stattgefunden. Die ersten Wiedervorstellungen waren zwischen Januar und August 2009. Diese Studie ist ähnlich wie die PREDICT-HD Studie, aber mehr aufgebaut wie eine Therapiestudie. Das bedeutet, dass die Studie kürzer ist (3 Jahre) und nur nach Symptomen sucht, die sich innerhalb dieses Zeitraums verändern. Weil Therapiestudien sehr teuer sind, ist es wahrscheinlich, dass sie nur von kurzer Dauer sind. Und in einer gewissen Art und Weise ist TRACK-HD wie eine „Trockenübung“ für spätere Therapiestudien anzusehen.



Die Ergebnisse der Untersuchungen bei diesen zwei ersten Vorstellungen wurden gerade in der Zeitschrift „The Lancet Neurology“ veröffentlicht.

Baseline Unterschiede und die Notwendigkeit

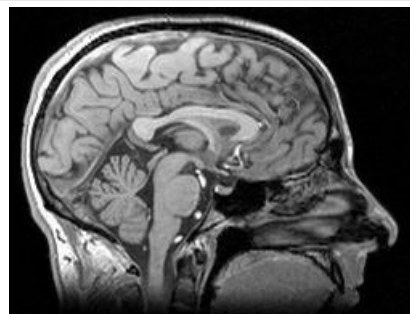
longitudinaler Daten

Die Baseline-Untersuchung für TRACK-HD wurde durchgeführt, um nach Unterschieden zwischen Menschen mit der HD Mutation in verschiedenen Stadien und zwischen HD Mutationsträgern und Kontrollpatienten zu suchen. Andere Studien haben ähnliche Veränderungen schon gezeigt. Also war es wichtig für die TRACK-HD Studie diese Effekte genauer zu messen. Außerdem, da sich die HD über mehrere Jahre oder Jahrzehnte entwickelt, können Unterschiede in HD Patienten bei der Baseline-Untersuchung groß erscheinen. Diese Unterschiede könnten aber auf sehr langsame Veränderungen über einen langen Zeitraum zurückzuführen sein. Diese Arten von Veränderungen wären schlechte Endpunkte für eine Therapiestudie, weil die Veränderung in den folgenden Jahren nur sehr klein ist und damit schwierig zu messen ist. Die TRACK-HD Baseline-Daten wurden 2009 publiziert und zeigten eine Anzahl wichtiger Unterschiede bei HD Mutationsträgern und HD Patienten.

Kategorien, die untersucht wurden: Bildgebung, kognitive, motorische und psychiatrische Symptome

Was sind diese Veränderungen? Die TRACK-HD Studie führt eine große Anzahl an Messungen bei jeder einzelnen Testperson durch. Die Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst ein detailliertes dreidimensionales Bild vom Gehirn jeder Testperson. Motorische Symptome (Bewegungsstörungen) werden auf verschiedene Art und Weise untersucht, einschließlich des Verfolgens von Augenbewegungen mit Hightechgeräten und anderen ausgeklügelten Werkzeugen. Eine Anzahl von Tests wurde konzipiert, um die intellektuellen (oder „kognitiven“)

Fähigkeiten der Testpersonen und deren emotionales Wohlbefinden zu testen. Letztlich gibt es eine Anzahl von Beurteilungsskalen, die von Ärzten benutzt werden, um die klinischen Zeichen der HD zu beurteilen. Diese wurden ebenfalls gemessen und ermöglichten es den TRACK-HD Forschern, ihre Daten mit denen anderer Studien zu vergleichen. Das ist eine Menge von Tests und die TRACK-HD Teilnehmer sollten beglückwünscht werden für ihren Beitrag für die gesamte HD Gemeinde.



TRACK-HD hat leistungsstarke MRT-Geräte verwendet, um genaue Bilder von den Gehirnen der Freiwilligen zu erhalten.

Die sensitivsten Messwerte

Nachdem sie die Baseline-Daten für jeden Patienten hatten, schauten sich die TRACK-HD Wissenschaftler die Veränderungen jeder einzelnen Messung über den Zeitraum des ersten Jahres an. Von den Dutzenden von Messungen, die gemacht wurden, waren die Messungen aus den Bildgebungsuntersuchungen am sensitivsten. Hunderte von dreidimensionalen Bildern auf Veränderungen zu untersuchen ist schwierig, so dass die TRACK-HD Forscher drei komplett verschiedene Methoden anwandten, um sicher zu sein, dass die Veränderungen, die sie fanden, nicht auf technische Probleme zurückzuführen sind. Die Antworten, die sie von jeder Methode erhielten, stimmten sehr gut miteinander überein, was uns überzeugt, dass sie wirkliche Veränderungen im Gehirn messen.

Das Volumen des Gesamtgehirns reduziert sich schneller in Personen mit der HD Mutation, obwohl es auch in Personen ohne die Mutation schrumpft. Bestimmte Gehirnregionen namens Caudatum und Putamen, die bekanntermaßen anfällig für HD sind, degenerierten sogar schneller bei Personen, die HD Mutationsträger sind. Die Studie fand auch einen frühen Verlust an weißer Substanz des Gehirns, was wichtig ist, weil diese die „Verbindungsnetze“ im Gehirn darstellt.

Einige Tests auf geistige Fähigkeiten zeigten schlechtere Ergebnisse in HD Mutationsträgern, insbesondere im sogenannten „Kreisnachzeichnen-Test“. Bei diesem einfachen Test müssen die Testpersonen einen Kreis auf einem Computerbildschirm genau nachzeichnen, was gute Feinkontrolle der Bewegungen erfordert. Die Leistungen bei dieser Aufgabe ließen in fast allen Gruppen von Personen mit HD Mutation nach, einschließlich der Personen, die einige Jahre vom erwarteten Erkrankungsalter, wenn Symptome auftreten, entfernt sind. Eine Anzahl von kognitiven Tests, die in HD Studien benutzt werden, veränderten sich nicht genug innerhalb eines Jahres, um nützlich in einer kurzen Therapiestudie in präsymptomatischen HD Mutationsträgern zu sein.

Schwieriges emotionales Verhalten, einschließlich Reizbarkeit (Irritabilität) und Teilnahmslosigkeit (Apathie), treten häufiger bei HD Mutationsträgern bei der Baseline-Untersuchung auf. Aber laut den Folgeuntersuchungen, veränderten sich diese Symptome kaum innerhalb eines Jahres. Diese Arten von Messungen sind daher vielleicht keine gute Basis

für kurzzeitige Therapiestudien. Dies ist interessant, da es impliziert, dass einige Symptome der HD wie Irritabilität und Apathie sich sehr langsam entwickeln, während andere Veränderungen schlagartiger verlaufen.

Poweranalysen und die Zukunft

Von den Dutzenden von Messungen bei jedem einzelnen TRACK-HD Patienten war der Verlust von Gewebe in der Caudatum-Region des Gehirns die eindeutigste Veränderung, die beobachtet wurde. Dieser Verlust an Gewebe war konsistent höher in jeder Gruppe von HD Mutationsträgern, die beobachtet wurden, sogar in jenen, die Jahre entfernt sind vom Alter, wo Bewegungsstörungen (motorische Symptome) erwartet werden. Diese Information ermöglicht es den Forschern, die diese Studie durchführen, vorzuschlagen, dass das Messen des Volumens dieser Gehirnregion ein guter Endpunkt für eine HD Therapiestudie sein könnte.



Wie würde eine Studie, die diese Information verwendet, aussehen? Wie viele Personen müssten teilnehmen, damit die Studie beweiskräftige Informationen liefern kann? Anhand der beobachteten Veränderungen können die TRACK-HD Forscher ausrechnen, wie groß eine Studie sein müsste, um beweiskräftige Informationen zu liefern. Um das zu tun, müssen wir abschätzen, wie wirkungsvoll unser Medikament sein könnte. Wenn das Medikament den Verlust von Caudatum-Gewebe um 20% reduzieren würde, bräuchten wir 354 Patienten, die das Medikament nehmen und 354 Patienten, die ein Placebo oder eine Kontrollsubstanz nehmen. Diese Anzahl an Patienten gibt uns genug Informationen, um zu bestimmen, ob das Medikament gewirkt hat. Ein wirkungsvolleres Medikament, das 40% der Caudatum-Schrumpfung verhindert, bräuchte nur 89 Patienten, die das Medikament nehmen und 89 Patienten, die ein Placebo nehmen.

Das sind ermutigende Nachrichten, da die HD Gemeinde gezeigt hat, dass sie Therapiestudien mit diesen Zahlen aufstellen kann. Zum Beispiel sind in einer laufenden Therapiestudie mit Coenzym Q10 608 Teilnehmer. Und CREST-E testet Kreatin in 650 Patienten. TRACK-HD gibt Hoffnung, dass, wenn wir das richtige Medikament finden können, wir in der Lage sein werden, es erfolgreich zu testen.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

Glossar

Placebo Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das keine Wirkstoffe enthält. Der Placeboeffekt ist ein psychologischer Effekt, der verursacht, dass sich Menschen besser fühlen, auch wenn sie eine Tablette einnehmen, die nicht wirkt.

Chorea Unwillkürliche, unregelmäßig "zappelige" Bewegungen, die bei der Huntington-Krankheit häufig auftreten

© HDBuzz 2011-2017. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe

hdbuzz.net

Erstellt am 18. Juli 2017 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/007>