



**Health Foundation
Limburg**
voor baanbrekend
onderzoek

Rapportage t.b.v. Health Foundation Limburg

Voor de
generaties
van nu en
morgen

Voortgangsrapportages onderzoeksprojecten

Voor de
generaties
van nu en
morgen

Borstkanker

Titel onderzoek

De effectiviteit van beeldvorming als oncologische follow up van vrouwen met een middels AFT gereconstrueerde borst uit de BREAST trial

Participanten

Drs. N.N.P.M. Smeins, PhD-student; Drs. M. Rijkx, PhD-student; Dr. E.M. Heuts, Oncologisch Chirurg; Dr. T.J.A. van Nijnatten, Nucleair Radioloog; Prof. Dr. A. Piatkowski, Plastisch Chirurg.

Doel onderzoek

In Nederland krijgen 1 op de 7 vrouwen borstkanker. Een van de behandelopties voor borstkanker kan een mastectomie zijn. Bij deze operatie wordt de gehele borst verwijderd. Na deze ingreep kunnen vrouwen kiezen om de borst te laten reconstrueren. Dit kan op verschillende manieren, bijvoorbeeld middels implantaten of een vrije lap. Tevens kan dit sinds 1 januari 2023 in Nederland ook middels autologe vettransplantatie (AFT). AFT is een relatief nieuwe methode voor totale borstreconstructie. Daardoor is er ook nog relatief weinig bekend over de radiologische beelden die ontstaan na een AFT-reconstructie. Eerder onderzoek heeft laten zien dat AFT een effectieve en veilige methode is voor borstreconstructie. Echter kunnen er nog altijd complicaties optreden. Een van de meest voorkomende complicaties bij AFT is het ontstaan van een palpabele afwijking. Het is in dat geval belangrijk dat er goed onderscheid kan worden gemaakt tussen goedaardige afwijkingen, zoals vet necrose, en verdachte afwijkingen. Nauwkeurige beeldvorming kan helpen bij het stellen van de diagnose. Volgens de huidige richtlijnen is het in Nederland niet geïndiceerd om na mastectomie en borstreconstructie ter follow-up van deze zijde beeldvorming uit te voeren, enkel lichamelijk onderzoek. Echter maken de vele palpabele afwijkingen na AFT het lichamelijk onderzoek uitermate uitdagend.

Met dit wetenschappelijk onderzoek willen we nagaan of aanvullende beeldvorming in de reguliere follow-up zou moeten behoren na totale AFT-borstreconstructie. Daarnaast willen we onderzoeken wat de meest nauwkeurige methode voor beeldvorming is na een totale borstreconstructie middels AFT en zodoende ook meer inzicht te verschaffen.

Wat is er in de laatste periode gerealiseerd

De patiënten die zullen worden opgevolgd middels beeldvorming zijn over de afgelopen jaren geïnccludeerd in het Maastricht UMC+ via de BREAST-II. In dit onderzoek zijn patiënten geïnccludeerd die zelf konden kiezen voor totale borstreconstructie met AFT. Een groot deel van deze patiënten heeft het reconstructietraject ondertussen afgerond, maar er vinden ook nog veel AFT-operaties plaats. Om de radiologische opvolging na de AFT-borstreconstructie voor deze patiënten te kunnen realiseren zijn we op dit moment bezig met het treffen van alle nodige voorbereidingen. Daarnaast zullen patiënten opnieuw en in detail worden geïnformeerd over de beeldvorming die gaat plaatsvinden. De eerste patiënten hebben al beeldvormend onderzoek gehad. We verwachten na deze opstartfase nog veel meer patiënten in te kunnen plannen voor radiologische onderzoeken.

Wat zijn de plannen voor de komende periode

De eerste radiologische onderzoeken zijn uitgevoerd. Verder zullen patiënten worden ingepland die het reconstructietraject geheel hebben doorlopen. Patiënten zullen gedurende 5 jaar na hun laatste AFT-operatie jaarlijks worden opgevolgd. Ieder jaar zal er een mammogram worden gemaakt van de gereconstrueerde borst en op jaar 1, 3 en 5 zal er ook een MRI plaatsvinden. Voor patiënten levert dit een extra controle moment op, waardoor de oncologische veiligheid nauw in de gaten kan worden gehouden. Daarbij geeft dit onderzoek meer inzicht in de beeldvorming na AFT-reconstructies en kunnen het mammogram en de MRI met elkaar worden vergeleken om zo de diagnostische nauwkeurigheid te kunnen bepalen.

Beeldvorming na een totale borstreconstructie middels AFT is voorsnog onbekend terrein, hier willen wij meer inzichten in verschaffen om zodoende patiënten en artsen op een juiste manier te kunnen informeren.

Killercellen

Titel project

Killer cellen tegen kanker

Project team

Prof. Dr. Gerard Bos, Dr. Wilfred Germeraad, Dr J. van Elssen Dr. Lotte Wieten

Doel van het onderzoek

Immunotherapie met donor-killer cellen is een veelbelovende nieuwe behandeloptie voor patiënten met kanker. Voor behandeling met killer cellen zijn grote aantallen cellen nodig. Bovendien moeten de killer cellen voldoende geactiveerd zijn om weerstand te bieden aan de remmende werking tumor omgeving. In het huidige project wordt onderzocht hoe we killer cellen dusdanig kunnen activeren dat ze optimaal in staat zijn om kankercellen aan te vallen.

Wat is er in de afgelopen periode gerealiseerd

In 2023, is Femke Ehlers gepromoveerd. Zij heeft twee strategieën onderzocht om NK- cellen effectiever te laten worden in het opruimen van kankercellen: 1) door het opheffen van het nadelige effect van remmende receptoren op NK-cellen. Een tweede promovendus, Ying Gong, heeft vervolgens laten zien dat we doormiddel van genetische modificatie en het uitschakelen van één van deze remmende receptoren (NKG2A) het anti-tumor effect van NK-cellen sterk kunnen verbeteren. In 2023 zijn deze studies afgerond en opgeschreven in een manuscript (**Gong et al, submitted**). De tweede strategie is het combineren van NK-cellen en tumor-specifieke antistoffen. Femke Ehlers heeft laten zien dat deze methode in het lab werkt bij borstkanker en beenmergkanker en dat het de remmende effecten van de tumor omgeving ten dele kan op heffen (**o.a. Ehlers et al, Cancer Immunol Immunother 2023 en Ehlers et al, Methods Cell Biol. 2023**). I.s.m. het UMC-Utrecht hebben we in 2023 een vervolg gegeven aan haar werk en in nog meer klinisch relevante modellen vonden we vergelijkbare effecten (project mede gefinancierd door KWF/Health Holland). Tevens hebben we eerste testen gedaan met de combinatie NK-cel therapie en antistoffen in muizenmodellen wat een belangrijke stap is richting ons uiteindelijke doel: de behandeling van patiënten met NK-cellen.

Naast borst- en beenmerg kanker hebben wij ons in de afgelopen jaren ook gericht op pancreas kanker. Met de ambitie om NK-cel therapie ook toepasbaar te maken voor nog steeds zeer moeilijk te behandelen kankersoorten, hebben wij samen met onze collega's van de chirurgie een uniek model ontwikkeld om anti-kanker effect van NK-cellen in pancreas organoiden te testen (**Beelen et al, Frontiers Immunol 2023**). Organoiden zijn een soort mini-orgaantjes en omdat deze veel overeenkomsten hebben met de werkelijk situatie in de patiënt kunnen zij helpen om beter te voorspellen welke combinatie therapie effectief gaat zijn in welke patiënt. De methodologie om organoiden en NK-cellen te combineren bestond nog niet. In deze modellen konden wij aantonen dat NK-cellen pancreas organoiden konden aanvallen en opruimen en dat de combinatie met antistoffen het effect versterkt. Dat geeft hoop voor het toepassen van deze combinatie bij pancreas kanker. Onze KOFL-promovendus Nicky Beelen heeft in 2023 een Kootstra beurs ontvangen om haar werk met NK-cellen en pancreas kanker de komende 2 jaar als postdoc in het MUMC+ door te kunnen zetten waardoor wij ook voor deze patiënten NK-cel therapie verder willen ontwikkelen richting de klinische applicatie.

De derde strategie waar we op inzetten is het maken van zogenaamde "CAR-NK cellen". CAR-NK cellen hebben een extra receptor op hun oppervlakte waardoor ze tumorcellen beter herkennen. Deze receptor wordt doormiddel van genetische modificatie in de NK-cellen gebracht. In 2023 hebben wij hiervoor verschillende methoden getest. In vervolgonderzoek gaan we de anti-tumor effecten van deze CAR-NK cellen in functionele studies het anti-tumor effect van deze CAR-NK cellen onderzoeken.

Wat zijn de plannen voor de komende periode:

- Vervolg van de testen van de effectiviteit van de CAR-NK cellen en antistoffen in organoiden
- Vervolgstudies om de invloed van de remmende invloed van de tumor omgeving op te heffen
- Bij patiënten met beenmergkanker onderzoeken wat de effecten van hypoxie in het beenmerg zijn op NK-cellen

Publicaties killer cellen 2023

1. Exploring the potential of combining IL-2-activated NK cells with an anti-PDL1 monoclonal antibody to target multiple myeloma-associated macrophages. Ehlers FAI, Mahaweni NM, van de Waterweg Berends A, Saya T, Bos GMJ, Wieten L. Cancer Immunol Immunother. 2023 Jun;72(6):1789-1801.
2. An in vitro model to monitor natural killer cell effector functions against breast cancer cells derived from human tumor tissue. Beelen NA, Ehlers FAI, Kooreman LFS, Bos GMJ, Wieten L. Methods Cell Biol. 2023;173:133-153.
3. HLA class I NK-epitopes and KIR diversities in patients with multiple myeloma. Beelen NA, Molenbroeck SJJ, Groeneveld L, Voorter CE, Bos GMJ, Wieten L. Immunogenetics. 2024 Mar 13.
4. Antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies enhance the natural killer cell anti-cancer response against patient-derived pancreatic cancer organoids. Beelen NA, Aberle MR, Bruno V, Olde Damink SWM, Bos GMJ, Rensen SS, Wieten L. Front Immunol. 2023 Jul 14;14:1133796.
5. NK Cell Phenotype Is Associated With Response and Resistance to Daratumumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Verkleij CPM, Frerichs KA, Broekmans MEC, Duetz C, O'Neill CA, Bruins WSC, Homan-Weert PM, Minnema MC, Levin MD, Broijl A, Bos GMJ, Kersten MJ, Klein SK, Shikhagaie MM, Casneuf T, Abraham Y, Smets T, Vanhoof G, Cortes-Selva D, van Steenbergen L, Ramos E, Verona RI, Krevvata M, Sonneveld P, Zweegman S, Mutis T, van de Donk NWCJ. Hemasphere. 2023 May 2;7(5):e881.
6. Low Levels of Serum and Intracellular Vitamin C in Hospitalized COVID-19 Patients. Boerenkamp LS, Gijsbers BLMG, Ververs EJ, Pijpers EMS, Spaetgens B, de Coninck A, Germeraad WTV, Wodzig WKWH, Wieten L, van Gorkom GNY, van Elssen CHMJ. Nutrients. 2023 Aug 20;15(16):3653.

*Killer cellen vallen kankercellen
aan, in ons onderzoek
bestuderen wij hoe we de
unieke eigenschappen van
killer cellen optimaal kunnen
gebruiken in de strijd tegen
kanker*

Minitumoren als onderzoeks hulpmiddel bij eierstokkanker en alvleesklierkanker

Titel onderzoek

Tumour organoids to model therapy resistance and cachexia mechanisms in ovarian and pancreatic cancer

Participanten

- Valerie Schaghen-D'Antonio (gestart als PhD student per 01-07-2023)
- Dr. Sander Rensen, Translationeel onderzoeker, afdeling Chirurgie MUMC+
- Dr. Sandrina Lambrechts, Gynaecoloog-oncoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie MUMC+
- Prof. Dr. Steven Olde Damink, Oncologisch chirurg, afdeling Chirurgie MUMC+
- Prof. Dr. Roy Kruitwagen, Gynaecoloog-oncoloog, afdeling Obstetrie en Gynaecologie MUMC+
- Dr. Roy Lalising, Medisch Oncoloog, afdeling Medische Oncologie MUMC+

Doelen onderzoek

- Verbetering van de diagnose van gewichtsverlies en veranderingen in de lichaamssamenstelling van mensen met kanker
- Identificatie van mechanismen en factoren die bijdragen aan gewichtsverlies en veranderingen in de lichaamssamenstelling van mensen met kanker
- Vaststellen of de effectiviteit van chemotherapie samenhangt met de mate van gewichtsverlies en veranderingen in de lichaamssamenstelling van mensen met kanker

Wat er in de laatste periode is gerealiseerd

- Van 8 patiënten is het lichaamsgewichtverlies, de lichaamssamenstelling en de fysieke conditie nauwgezet in kaart gebracht
- 4 minitumoren van patiënten met alvleesklierkanker zijn gegenereerd in het lab
- 6 minitumoren van patiënten met eierstokkanker zijn gegenereerd in het lab
- Nieuwe protocollen zijn ontwikkeld voor het kweken van menselijke skeletspiercellen en voor het vaststellen van de mate van vetstapeling in deze cellen

Plannen voor de komende periode

- Van meer patiënten het lichaamsgewichtverlies, de lichaamssamenstelling en de fysieke conditie in kaart brengen
- Uitbreiding van onze biobank van minitumoren voor zowel alvleesklier- als eierstokkanker
- Verdere karakterisering van de minitumoren (o.a. gen mutaties, vorm, groeisnelheid)
- Vaststellen van de effectiviteit van chemotherapie met behulp van de minitumoren
- Bestuderen van de interactie tussen patiënteigenschappen zoals gewichtsverlies en de effectiviteit van chemotherapie met behulp van de minitumoren

Verbind en verenig! We focussen niet alleen op tumorkenmerken, maar proberen de complexe wisselwerking tussen de tumor en het lichaam van de patiënt te ontrafelen om zaken als vermagering, spierverslies en gevoeligheid voor de behandeling beter te begrijpen.

Borstreconstructie

Titel onderzoek

Verbetering van de kwaliteit van leven van borstkankerpatiënten door herstel van het gevoel in de gereconstrueerde borst.

Participanten

Prof. dr. R. van der Hulst, dr. S. Tuinder, dr. S van Kuijk, drs. J. van Rooij, B. Jennekens, drs. M. de Henau, drs. J. Bubberman, d. H. Smeele

Onderzoekspopulatie

Vrouwen van 18 jaar of ouder die een enkel- of dubbelzijdige DIEP-lap borstreconstructie ondergaan na borstamputatie voor oncologische of preventieve redenen. Patiënten loten tussen de standaard DIEP-lap borstreconstructie zonder zenuwaansluiting, of een DIEP-lap borstreconstructie met zenuwaansluiting. In totaal nemen 118 patiënten, 59 per groep, deel aan deze studie.

Doel onderzoek

Het belangrijkste doel is om te onderzoeken of het aansluiten van een gevoelszenuw bij een DIEP-lap borstreconstructie zorgt voor een verbetering in de postoperatieve kwaliteit van leven. Daarnaast onderzoeken we of het aansluiten van de zenuw zorgt voor verbetering van het gevoel en gevoelsherstel, maar deze twee doelen hangen nauw met elkaar samen.

Wat is in de laatste periode gerealiseerd

- In 2022 is de laatste patiënte geïncludeerd, de berekende sample size is hiermee behaald. Door de COVID-19 pandemie is dit ca. 8 maanden vertraagd.
- Bijna alle patiënten die deelnemen aan de studie hebben hun laatste meting gehad, op 4 patiënten na. De laatste meting van de laatste patiënt zal in februari 2024 plaatsvinden.
- Van de 118 patiënten zijn er 10 voortijdig gestopt met het onderzoek, veelal wegens uitzaaiingen en/of aanvullende oncologische therapie (zoals chemotherapie of bestraling).
- We hebben eerder al toestemming gekregen van de Medisch-Ethische Toetsingscommissie (METC) om de studie uit te breiden met een verlengde follow-up. Dit houdt in dat we na de reguliere follow-up van 2 jaar de patiënten vragen of zij langer geblindeerd in het onderzoek willen blijven. We meten dan 3 en 5 jaar na de operatie nogmaals het gevoel en de kwaliteit van leven. We zijn hiermee begonnen in 2022, en hebben op dit moment 39 patiënten bereid gevonden deel te nemen (34% van de patiënten die de studie hebben afgerond).
- We hebben een interim analyse uitgevoerd met de data van de eerste 47 patiënten uit het onderzoek. De resultaten zijn veelbelovend, de publicatie van deze resultaten volgt nog.

“Gevoel is een complex begrip; elk nieuw antwoord geeft aanleiding tot nieuwe vragen.”

Wat zijn de plannen voor de komende periode

- In februari 2024 komt de laatste patiënt voor de laatste meting (2 jaar na de operatie). Daarna zullen we de verzamelde gegevens gaan bekijken en analyseren om met de definitieve resultaten te komen. De eindresultaten van de studie zullen dus in 2024 bekend worden en naar alle waarschijnlijkheid in 2024 of uiterlijk 2025 online gepubliceerd worden. We streven naar publicatie in een toonaangevend wetenschappelijk tijdschrift met een groot bereik.
- De verlengde follow-up blijft doorlopen in de komende jaren. We zijn hiermee de eerste onderzoeksgroep die geblindeerde en gerandomiseerde lange termijn uitkomsten kan publiceren over het herstel van gevoel en de kwaliteit van leven na een wel/niet geïnnerveerde DIEP-lap borstreconstructie.

Niercelkanker

Titel onderzoek

Prognosis REnal CancEr and DEtection (PRECEDE): Enhancing diagnosis and risk-stratification of renal cell carcinoma.

Participanten

Dr. K.M. Smits, Dr. J.G. van Roermund, Dr. T. Marcelissen, Dr. M.J. Aarts, Dr. T. Kerkhofs, Dr. L.J. Schouten, Dr. B. Ramaekers, prof. Dr. T. de Meyer, Drs. J. Kelly

Doel van het onderzoek

Jaarlijks worden er bijna 3000 nieuwe gevallen van niercelkanker gediagnosticeerd in Nederland. Ongeveer de helft van de mensen met niercelkanker ervaart geen symptomen, en vaak worden tumoren per toeval gediagnosticeerd tijdens beeldvorming bedoeld voor andere klachten of pas in een laat stadium, als klachten wel optreden. Niercelkanker in een vergevorderd stadium, met uitzaaiingen, gaat gepaard met lage overlevingscijfers. Voor het verbeteren van de vooruitzichten bij niercelkanker is het van belang om de diagnostiek van niercelkanker te verbeteren en niercelkanker met een ongunstig beloop eerder te herkennen. De laatste jaren worden door de toename in het gebruik van medische beeldvorming (echo, CT-scan etc.), steeds vaker per toeval kleine gezwellen gediagnosticeerd in de nier. Op basis van de huidige beeldvorming is het vaak moeilijk om vooraf het onderscheid te maken tussen een goedaardig en een kwaadaardig gezwel, en het huidige beleid is in de meeste gevallen een operatieve (ge-deeltelijke) verwijdering van de nier. Achteraf blijkt echter slechts een deel van deze kleine gezwellen daadwerkelijk kwaadaardig te zijn. In ons onderzoek gaan wij op zoek naar nieuwe specifieke biomarkers voor niercelkanker die gemeten kunnen worden in de urine van patiënten. Het doel hiervan is om de huidige manier van diagnosticeren van niercelkanker op een patiëntvriendelijke manier te verbeteren waardoor niercelkanker makkelijker te herkennen is, en vooraf een beter onderscheid te maken is tussen een goed- en een kwaadaardig gezwel.

Wat is in de laatste periode gerealiseerd?

Door de financiële steun van Kankeronderzoeksfonds Limburg hebben wij ook in 2023 weer een heel aantal zaken kunnen realiseren. Na de succesvolle promotie van onze eerste promovendus op het project (Dr. K. Lommen, <https://books.gildeprint.nl/thesis/580087-lommen/>) is er in 2023 een nieuwe promovendus op het project aangesteld, Jaycey Kelly. Zij zal verder werken aan het onderzoek en zich vooral richten op het verder verbeteren van ons panel met biomarkers. Het huidige panel, bestaande uit vier biomarkers, gemeten in urine, is in staat om 98% van de mensen zonder nierkanker te herkennen. Helaas bleek het panel maar 28% van de mensen met kanker te herkennen. Dit was minder dan vergeleken met de eerdere metingen in weefsel waarbij 80% van de mensen met kanker herkend werd. Wel was de area-under-the-curve (AUC; een maat voor diagnostische waarde) 0.85 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0.80-0.90). Deze resultaten vormen de basis voor een verdere doorontwikkeling van de gevonden biomarkers door Jaycey. Ook zijn we in 2023 doorgegaan met het includeren van patiënten voor de biobank en momenteel nemen 51 patiënten deel aan onze biobank en hebben we ook de eerste follow-up metingen bij patiënten uitgevoerd.

Wat zijn de plannen voor de komende periode?

Er zijn weer uitgebreide plannen gemaakt voor de komende periode nu we, door de steun van KOFL het nierkanker onderzoek verder kunnen vervolgen. Jaycey is momenteel bezig met het uitvoeren van een systematisch literatuuronderzoek met als doel het identificeren van nieuwe, complementaire biomarkers die ons panel kunnen versterken. Hierbij richten we ons op een ander soort biomarker dan dat we tot nu toe hebben gedaan. Daarnaast zal Jaycey onze eerdere bevindingen in urine valideren in een andere urine populatie. Om dat te kunnen doen zijn we momenteel in gesprek met RadboudUMC voor het verkrijgen van een tweede urine populatie. Bovendien blijft inclusie in de Maastrichtse Urine Biobank doorlopen, voor het ontwikkelen van biomarkers zijn grote aantallen nodig, dus de Maastrichtse patiënten zijn onmisbaar voor het door ontwikkelen van ons biomarker panel. Bovendien zijn we in gesprek met VieCuri in Venlo om de biobank uit te breiden naar hun ziekenhuis om zo nog meer patiënten te kunnen includeren in de urine biobank. Daarvoor is een aanvullende ICT-infrastructuur nodig, deze wordt momenteel ontwikkeld in samenwerking met MEMIC, het centrum voor data en informatiemanagement van MUMC.

Darmkanker en fitheid voor de operatie

Titel onderzoek

Validity and reproducibility of practical performance-based tests to estimate aerobic capacity in patients scheduled for elective colorectal surgery' (*Five4Five Startsubsidie*)

Participanten

Dr. Martijn Bours¹, Dr. Bart Bongers², Prof. Nico van Meeteren², Prof. Matty Weijenberg¹, Vakgroep Epidemiologie, 1GROW | 2CAPHRI, Maastricht University

Doel onderzoek Het evalueren van de kwaliteit van twee relatief eenvoudige fitheidstests, namelijk de 'Steep Ramp Test' (SRT) en de '3-Minute Step Test' (3-MST), voor het bepalen van de aerobe fitheid (uithoudingsvermogen) van nieuw gediagnosticeerde patiënten met dikke darmkanker voorafgaand aan chirurgische behandeling in het Maastricht Universitair Medisch Centrum+ (MUMC+). Deze tests worden uitgevoerd op de afdeling fysiotherapie in het MUMC+, alsook in andere ziekenhuizen die bezig zijn met perioperatieve gezondheid in de "*Better in, Better out*" community of practice (BiBo CoP), waar ze momenteel al worden ingezet in de reguliere zorg om patiënten met een verlaagde aerobe fitheid te identificeren. Deze hoog-risicopatiënten komen in aanmerking voor preoperatieve training (fysiotherapie) ter verbetering van hun aerobe fitheid, met als doel postoperatieve uitkomsten te bevorderen en complicaties te verminderen. Om hoog-risicopatiënten te identificeren zijn tests van goede kwaliteit nodig, die makkelijk ingezet kunnen worden, niet (te) belastend zijn voor de patiënt en weinig kosten. Twee aspecten van de kwaliteit van de fitheidstests zullen worden geëvalueerd:

1. *De validiteit.* Dit gebeurt door de resultaten van de SRT en 3-MST te vergelijken met een cardiopulmonaire maximale inspanningstest ('CPET') die als gouden standaard wordt gebruikt.
2. *De reproduceerbaarheid.* Dit gebeurt door de resultaten van de SRT en 3-MST, die tweemaal worden uitgevoerd binnen een korte periode (<2 weken), met elkaar te vergelijken om na te gaan in hoeverre de tests bij herhaling dezelfde resultaten geven.

Studieresultaten zullen, naast een internationale wetenschappelijke publicatie, worden verspreid binnen ziekenhuizen aangesloten bij de landelijke BiBo CoP (*kliniek*), gebruikt worden binnen vervolgstudies rondom perioperatieve gezondheid van patiënten die een oncologische behandeling ondergaan (*onderzoek*) en geïntegreerd worden in het curriculum van beweegonderwijs (*onderwijs*).

Wat is in laatste periode gerealiseerd? Afgelopen jaar zijn wederom gestaag deelnemers geïncludeerd. De inclusie is traag en lastig te verhogen, doordat de casemanager patiënten informeert over diverse lopende studies in het MUMC+ bij patiënten met dikke darmkanker. Vanaf begin 2023 werden patiënten weer standaard gescreend op preoperatieve fitheid door de fysiotherapeut, waardoor een deel van de onderzoeksgegevens in het kader van standaardzorg verzameld is en deelnemers slechts 1 keer i.p.v. 2 keer naar het ziekenhuis dienden te komen voor studiemetingen. Momenteel zitten we

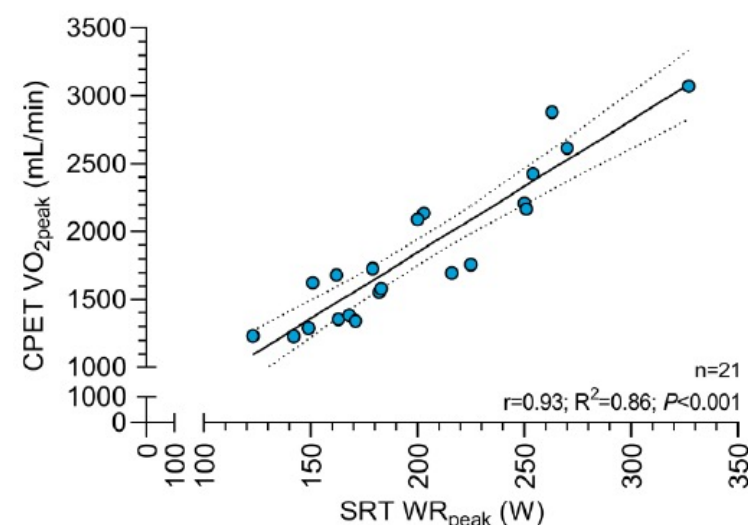
"Het ondergaan van een grote buikoperatie voor dikke darmkanker is als het lopen van een marathon, waarvoor een goede fysieke fitheid nodig is. Patiënten met dikke darmkanker met een verlaagd uithoudingsvermogen hebben een verhoogd risico op postoperatieve complicaties en op een vertraagd herstel na de operatie. Een nauwkeurige meting van de fysieke fitheid vóór de operatie is daarom van belang om deze hoog-risicopatiënten tijdig te kunnen identificeren, zodat zij fysiek voorbereid kunnen worden op de operatie middels zogeheten prevalidatie (preoperatieve training)." 16-feb-2024

op 31 deelnemers die de studie volledig doorlopen hebben. Resultaten van een eerste interim-analyse betreffende de validiteit van de SRT voor het meten van aerobe fitheid (zie Figuur 1 op blz. 2) zijn kort benoemd in een wetenschappelijk artikel in de *Journal of Surgical Oncology* (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.27201>) en in het Verenigingsblad "O2 Oedeem & Oncologie" van de Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie binnen de Lymfologie en Oncologie (publicatie volgt in 2024).

Wat zijn de plannen voor de komende periode? Begin 2024 wordt een poging gedaan om de inclusiesnelheid te verhogen door studiedeelname minder intensief/belastend te maken. Deelnemers voeren momenteel 2 keer de 3-MSTen de SRT uit en 1 keer de CPET. We zijn van plan om:

- te stoppen met de 3-MST: o.b.v. gegevens van n=30 deelnemers lijken de validiteit en betrouwbaarheid onvoldoende te zijn (ook o.b.v. expert opinion) als simpele test voor cardiorespiratoire fitheid; deze conclusie verandert niet meer bij meer deelnemers.
- te stoppen met een 2e SRT: o.b.v. gegevens van n=30 deelnemers lijkt de test-hertest betrouwbaarheid goed te zijn; die conclusie verandert niet meer bij meer deelnemers.

We zullen doorgaan met 1 keer de SRT en 1 keer de CPET voor bepaling van criteriumvaliditeit. De studie wordt daardoor minder belastend, want deelnemers hoeven maar 1 i.p.v. 2 keer naar het MUMC+ te komen. Hierdoor hopen we in 2024 een heel eind in de buurt te komen van de beoogde 50 deelnemers. We blijven ons hierbij richten op werving via de afdeling fysiotherapie, en zullen daarnaast met name ook de afdeling chirurgie actief bij de werving blijven betrekken.



Figuur 1. Validiteit SRT voor evalueren aerobe fitheid ten opzichte van de CPET.
Afkortingen: CPET=cardiopulmonale inspanningstest; SRT=steep ramp test; VO2peak=zuurstofopname op maximale inspanning; WRpeak=belasting op maximale inspanning.

Dikke darmkanker

Titel onderzoek

The importance of body composition for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer survivors

Participanten

Drs. N. Ribeiro Querido, Prof. dr. ir. M.P. Weijenberg, Dr. C.C.J.M. Simons, Dr. M.J.L. Bours, Dr. L. Valkenburg-van Iersel, Dr. J. de Vos-Geelen, Dr. S.O. Breukink.

Doel onderzoek

Bij mensen met dikke darmkanker wordt onderzocht welke rol lichaamssamenstelling en genetische gevoeligheid spelen bij het ontstaan van klachten door toxiciteit, zoals perifere neuropathie (zenuw schade), als gevolg van chemotherapie met oxaliplatin. Het onderzoek is ingebed in een prospectieve cohortstudie in Limburg: de EnCoRe-studie (Energie voor het leven na ColoRectaalkanker). Y

Wat is in de afgelopen periode gerealiseerd?

Het eerste artikel van dit project is getiteld "Validation of automated segmentation by AutoMATiCA versus manual segmentation for body composition analysis in colorectal cancer patients using diagnostic abdominal L3 CT images". In dit artikel valideren we een automatische methode voor de analyse van lichaamssamenstelling van abdominale CT-scans van patiënten met dikkedarmkanker, AutoMATiCA, tegen handmatige analyse. De analyse van de lichaamssamenstelling maakt het mogelijk om de massa en kwaliteit van spier en visceraal en subcutaan vet te bepalen, wat waardevol kan zijn in de oncologische praktijk om de prognose in te schatten en de behandelingskeuzes te begeleiden. We hebben aangetoond dat AutoMATiCA een excellente nauwkeurigheid heeft bij het segmenteren van abdominale CT-beelden van patiënten met dikkedarmkanker. Onze bevindingen tonen aan dat AutoMATiCA de potentie heeft om de tijd en kosten die verbonden zijn aan handmatige analyse van de lichaamssamenstelling aanzienlijk te verminderen in grote cohortstudies, zoals de EnCoRe-studie, en mogelijk ook in de klinische praktijk. Bovendien kan het helpen in de identificatie van ongunstige prognostische factoren, zoals sarcopenie, sarcopenische obesitas en viscerale obesitas, en mogelijk bijdragen aan het leveren van een meer op maat gemaakte behandeling voor patiënten. In het afgelopen jaar is het verzamelen van behandelgegevens, inclusief de gegevens over neurotoxiciteit en de CT-scans, van alle patiënten in het MUMC+ afgerond. Het verzamelen van behandelgegevens in VieCuri en Zuyderland loopt nog. De DNA-isolatie en genotypering zijn afgerond en de genetische data zijn ontvangen. De analyse met de genetische data kan beginnen als alle behandelgegevens en CT-scans zijn verzameld. We hebben ook deelgenomen aan de Walktosurvieve -een fondsenwervende activiteit georganiseerd door Stichting GinkGo Parkstad-, aan de KOFL Business Vriendenavond, en we hebben een presentatie gegeven voor potentiële sponsors van de KOFL Business Vrienden bij Scelta Mushrooms BV in Venlo.

"Wij zetten ons in om de kans op aanhoudende neuropathieklachten als gevolg van chemotherapie met oxaliplatin bij patiënten met dikke darmkanker te verkleinen."

Wat zijn de plannen voor de komende periode?

De volgende periode zal gericht zijn op het afronden van het verzamelen van de resterende behandelgegevens en CT-scans in twee van de drie ziekenhuizen. We streven ernaar om ons eerste artikel over de validatie van AutoMATiCA te publiceren en om onze belangrijkste onderzoeksvragen te beantwoorden. We zullen als eerste onderzoeken hoe het optreden van neurotoxiciteit tijdens de behandeling samenhangt met neuropathieklachten na de behandeling.

Hybride PET-MRI scan lymfeklieren van oksel bij borstkanker

Titel onderzoek

Niet-invasieve lymfeklierstadiëring van de oksel bij borstkankerpatiënten met behulp van de hybride PET-MRI scan.

Participanten

M. Lenaerts, PhD student; F.J.G. van Amstel, PhD student; R.A.W. Ploumen, PhD student; dr. T.J.A. van Nijnatten, Nucleair Radioloog; prof. dr. M.L. Smidt, Chirurg.

Doel onderzoek

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 15.000 vrouwen borstkanker ontdekt. De behandeling van deze patiënten kan uit verschillende onderdelen bestaan, zoals een operatie, systemische therapie en radiotherapie. Door verbetering van deze behandelingen en door het vroeger ontdekken van borstkanker omwille van het landelijke bevolkingsonderzoek, is de prognose van borstkankerpatiënten de afgelopen jaren sterk verbeterd. Dit heeft als gevolg dat er meer aandacht is voor bijwerkingen van de behandeling, bijvoorbeeld van de schildwachtklierprocedure. Deze operatie wordt uitgevoerd bij patiënten bij wie geen klinische verdenking is op uitzaaiingen in de oksel. De schildwachtklierprocedure is negatief bij 80% van de patiënten, wat betekent dat er in deze patiënten geen uitzaaiingen te vinden zijn, en dat de schildwachtklierprocedure eigenlijk een overbodige procedure was. De schildwachtklierprocedure kan echter wel gepaard gaan met bijwerkingen, zoals lymfoedeem, arm- en schouderpijn, een veranderd gevoel aan de binnenzijde van de bovenarm en schouderstijfheid. Als we erin slagen om lymfeklieruitzaaiingen in de oksel nauwgezet te detecteren met een niet-invasieve beeldvormende techniek, zouden we de schildwachtklierprocedure, en bijhorende bijwerkingen, in de toekomst achterwege kunnen laten. Het doel van deze studie is om na te gaan of een PET-MRI scan nauwkeurig de oksel kan beoordelen, waardoor in geval van geen afwijkingen op de PET-MRI scan er niet langer een operatie aan de oksel is vereist.

Wat is in laatste periode gerealiseerd?

Het onderzoek ging van start met een pilotstudie van onze onderzoeksgroep met de hybride PET-MRI scanner, welke aantoonde de lymfeklieren in de oksel accuraat in beeld te kunnen brengen.

Momenteel is de grote prospectieve validatiestudie lopende in het Maastricht UMC+. In 2023 hebben er 25 patiënten deelgenomen aan de studie, waardoor er momenteel 79 patiënten gescand zijn. Dit is een verdubbeling van het aantal patiënten dat in 2022 deelnam aan de studie. De resultaten zullen geanalyseerd en gepubliceerd worden zodra er 125 klinisch lymfeklier negatieve patiënten hebben meegedaan met het onderzoek. Sinds december 2023 is de studie ook gestart in het Erasmus MC te Rotterdam. Dit zal de inclusies van 2024 ook bevorderen.

Dankzij deze studie is de whole-body PET-MRI scan inclusief MRI mammae nu geïmplementeerd in de dagelijkse zorg in het Maastricht UMC+. Patiënten kunnen nu één keer gescand worden voor zowel een MRI mammae als een whole-body PET-MRI, daar waar eerder twee afzonderlijke afspraken gemaakt diende te worden (één voor MRI mammae en één voor de PET-scan).

Wat zijn de plannen voor de komende periode?

Het komende jaar blijven we volop patiënten includeren in het MUMC+ en in het Erasmus MC. We verwachten dat we een inhaalslag kunnen maken in het scannen van proefpersonen in het MUMC+. Daarnaast is de inclusie van patiënten in het Erasmus MC opgestart. Dit alles om bij een positieve uitkomst van het onderzoek, de schildwachtklierprocedure niet meer uit te hoeven voeren bij klinisch lymfeklier negatieve patiënten. Zodoende kunnen eventuele nadelige bijwerkingen van de schildwachtklierprocedure bij deze patiënten worden vermeden.

*“De stap moet
worden gezet van
het pleiten voor de
maximaal-getolereerde
behandeling naar
het pleiten voor de
minimaal-effectieve
behandeling.”*

Huidkanker

Titel onderzoek:

Artificial intelligence for improving the diagnostic accuracy of optical coherence tomography for detection of basal cell carcinoma.

(Artificiële intelligentie ter bevordering van de diagnostische accuratesse van optische coherentie tomografie voor de detectie van het basaalcelcarcinoom.)

Participanten:

- Prof. Dr. Klara Mosterd (Onco-dermatologist, Maastricht UMC+, GROW Research institute for oncology and reproduction)
- Dr. Henry Woodruff (Assistant professor, precision medicine FHML/ The D-lab, GROW Research institute for oncology and reproduction)
- Drs. Tom Wolswijk (PhD-candidate, Maastricht UMC+, GROW Research institute for oncology and reproduction)
- Drs. Yousif Widaatalla (PhD-candidate, precision medicine FHML/ The D-lab, GROW Research institute for oncology and reproduction)

Doel onderzoek

Het basaalcelcarcinoom (BCC) is de meest voorkomende vorm van kanker. Wanneer BCC niet met het blote oog gediagnosticeerd kan worden, is een huidbiopsie noodzakelijk voor histopathologisch onderzoek. Deze invasieve techniek vereist lokale anesthesie en het duurt 1-2 weken voordat de uitslag bekend is. Met optische coherentie tomografie (OCT), kan de diagnose echter vaak direct en pijnloos gesteld worden. OCT brengt de huid tot een diepte van 1.5mm in beeld, waardoor de arts specifieke BCC kenmerken kan herkennen. Dit kan een biopsie tot in wel 66% van de patiënten overbodig maken. Het aantal patiënten dat kan profiteren van non-invasieve diagnostiek middels OCT, is afhankelijk van de diagnostische zekerheid en accuratesse van de OCT-beoordelaar. Artificiële intelligentie (AI) kan ondersteunen bij het beoordelen van OCT-scans. Maar dergelijke modellen moeten nog ontwikkeld en getest worden.

Wat is in de laatste periode gerealiseerd

In het afgelopen jaar hebben we een deep-learning algoritme ontwikkeld voor het oppervlakkig groeiende BCC. We hebben pre- en postprocessing technieken toegepast om de scan kwaliteit te bevorderen en onderzochten hoe goed dit algoritme zelfstandig tumornesten kon segmenteren en detecteren. Voor segmentatie vonden wij een mediane 3D-DICE score van 0.47. Voor detectie vonden wij een sensitiviteit van 100% (95%CI: 100 – 96.3) en een specificiteit van 85.0% (95%CI: 76.7 – 90.6). Deze resultaten, die de nauwkeurigheid benaderen van ervaren OCT-beoordelaars, vormen een *proof-of-concept* voor onze werkwijze en banen een weg naar uitbreiding van ons algoritme voor alle BCC-groeitypes.

Wat zijn de plannen voor de komende periode

- Wij gaan het algoritme uitbreiden naar alle BCC-groeitypes en het vervolgens integreren in een *clinical decision support system*.
- Wij zullen dit *clinical decision support system* testen in de klinische praktijk om in kaart te brengen wat het effect is van AI op de OCT-beoordeling.

*Kunstmatige
intelligentie kan
grootschalige
implementatie van
snelle, pijnloze
en effectieve
huidkankerdiagnostiek
versnellen”*



Reanimatie onderwijs

Voorwoord

Taskforce QRS Maastricht zet zich al jaren in om zoveel mogelijk mensen, en dan specifiek zoveel mogelijk middelbare scholieren en studenten te leren reanimeren. Afgelopen jaar is er door het bestuur van Taskforce opnieuw hard aan gewerkt om dit doel te bereiken. Mede door de COVID-19 pandemie zijn er weinig instructeurs opgeleid waardoor er in het academisch jaar 2022-2023 vaak middelbare schoollessen afgezegd moesten worden.

In september 2023 heeft Taskforce QRS een nieuw bestuur gekregen met een hernieuwde focus op het werven van reanimatie instructeurs. Ons doel om zoveel mogelijk middelbare scholieren en studenten te leren reanimeren blijft, maar we hebben dit jaar bewust een stap teruggedaan om de kwaliteit en de continuïteit van het reanimatie onderwijs te kunnen waarborgen.

Elke functionaris van het huidige bestuur doet zijn uiterste best om dit jaar tot een succesvol jaar te maken voor QRS. Zoals aangegeven ligt de focus minder op het geven van lessen aan middelbare scholieren, maar juist meer op het werven van instructeurs, de (online) zichtbaarheid van Taskforce QRS en het evalueren van huidige overeenkomsten en het evalueren van het onderwijs.

De activiteiten van onze taskforce zijn alleen mogelijk dankzij sponsorbijdragen die we mogen ontvangen, meestal op ad hoc basis. We zijn daarom verheugd met de Health Foundation Limburg als trouwe en onmisbare partner sinds vele jaren: Ook dit jaar heeft Health Foundation Limburg weer substantieel bijgedragen aan het werven van fondsen en aan promotionele activiteiten om het werk van Taskforce QRS Maastricht mogelijk te maken. Het bestuur en de raad van toezicht van Taskforce QRS Maastricht is de Health Foundation Limburg hiervoor zeer erkentelijk en ziet uit naar een voortzetting van deze vruchtbare samenwerking in de komende jaren.

Robin Gillet,
Voorzitter Taskforce QRS Maastricht 2023-2024

Inleiding

Sinds 2006 zet Taskforce QRS Maastricht zich in om de overlevingskans van slachtoffers van een plotse hartstilstand te verbeteren. De hoogste overlevingskans wordt bereikt wanneer een getuige onmiddellijk start met reanimeren. Om dit te bereiken moet iedere burger kunnen reanimeren. In onze optiek is het voortgezet onderwijs een uitstekende plaats om dit te leren. Het reanimatieonderwijs van Taskforce QRS Maastricht wordt georganiseerd en gegeven door studenten van de Universiteit Maastricht, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences (FHML).

In 2022-2023 lag de focus op de volgende speerpunten:

- Reanimatieonderwijs in het voortgezet onderwijs continueren
- Reanimatieonderwijs aan studenten Geneeskunde van de Universiteit Maastricht continueren.
- Reanimatieonderwijs aan FHML-studenten en studenten verloskunde aan de Hogeschool Zuyd (AV-M) continueren.
- De continuïteit van de stichting waarborgen door inzet op de werving van nieuwe instructeurs en commissieleden, het herzien van bestaande draaiboeken, beleidsstukken en andere documentatie, en het schrijven van nieuwe protocollen en instructies.

Cijfers

Middelbare scholen

- Het voornaamste doel van Taskforce QRS Maastricht is het opleiden van leerlingen in het voortgezet onderwijs. In 2022-2023 konden helaas opnieuw veel reanimatielessen niet doorgaan vanwege een tekort aan instructeurs.
- In totaal zijn er afgelopen schooljaar 1885 leerlingen opgeleid. Dit zijn zowel nieuwe als herhaal trainingen.

Geneeskunde - Universiteit Maastricht

Taskforce QRS Maastricht heeft in het academisch jaar 2022-2023 de reanimatietrainingen voor de eerste-, derde- en vijfdejaars studenten geneeskunde en ITM en de reanimatietrainingen voor studenten in AKO-fase 1 en 3 aan de Universiteit Maastricht verzorgd. In totaal zijn er 1045 studenten opgeleid.

Academie Verloskunde Hogeschool Zuyd

Taskforce QRS Maastricht heeft afgelopen jaar weer de reanimatietrainingen voor de studenten van de opleiding verloskunde verzorgd. In 2022-2023 zijn er 55 eerstejaarsstudenten verloskunde opgeleid.

Reanimatie-instructeurs

- Taskforce QRS Maastricht heeft zich het afgelopen jaar ingespannen nieuwe instructeurs te werven. Als resultaat hebben wij 20 nieuwe instructeurs mogen verwelkomen. Aan het eind van het jaar hadden wij 55 instructeurs waarvan 15 volledig NRR-gecertificeerd. 8 daarvan zijn afgelopen jaar NRR-instructeurs geworden.

Projecten

Reanimatie-estafette

- De reanimatie-estafette is opgezet met het doel reanimatieonderwijs op middelbare scholen onder de aandacht te brengen. Op 29 september 2023 vond de 18e editie van de reanimatie-estafette plaats op het Bernard Lievegoed college te Maastricht. Taskforce QRS Maastricht heeft een bijdrage mogen leveren met reanimatie-instructeurs en organisatorische ondersteuning.

Loop Met Je Dokter

- Loop met je dokter is een initiatief van de Health Foundation Limburg, waarbij hart- en vaatpatiënten een wandeltocht van 5 of 10 km lopen met verschillende artsen. Het opgehaalde geld wordt besteed aan de strijd tegen hart- en vaatziekten. Afgelopen editie vond plaats op 1 oktober 2023.
- Ton Gorgels en Petra Schuffelen liepen mee met de wandeltocht in Team Reanimatie-estafette. Op deze mooie dag heeft Taskforce QRS Maastricht bijgedragen aan de veiligheid van de lopers, door middel van het regelen van het verkeer.



Nationaal Reanimatie Congres

- Het Nationaal Reanimatie Congres wordt jaarlijks georganiseerd door de Nederlandse Reanimatie Raad (NRR). Taskforce QRS draagt ieder jaar haar steentje bij aan de organisatie van het congres. Daarnaast is het Nationaal Reanimatie Congres, net als het ERC-congres, een belangrijke gelegenheid om nieuwe contacten te leggen, te onderhouden en nieuwe kennis op te doen omtrent reanimatie in het algemeen en met name reanimatieonderwijs op middelbare scholen. In 2022 vond het NRR-congres plaats op 11 mei. In 2023 vond het congres plaats op 7 en 8 juni in 's-Hertogenbosch.

European Resuscitation Council Congress

- Het European Resuscitation Council (ERC) Congress werd in juni 2022 georganiseerd in Antwerpen, België. Twee afvaardiging van het bestuur van Taskforce QRS Maastricht hebben dit congres bijgewoond. Het ERC-congres was een uitstekende gelegenheid om nieuwe contacten te leggen en nieuwe kennis op te doen.



Hartfalen bij vrouwen

Participanten

Dr. V. van Empel, dr. C. Knackstedt, drs. S. Mourmans, drs. A. Achten, drs. R. Hermans

Achtergrond

Hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) is een multimorbide syndroom met een hoge symptomlast. Systemische microvasculaire disfunctie (MVD) wordt voorgesteld als een belangrijk pathomechanisme in HFpEF. Deze studie vergeleek de microvasculatuur in verschillende vasculaire bedden tussen patiënten met de diagnose HFpEF en controlepersonen.

Methoden en resultaten

Deze prospectieve, patiënt-controlestudie omvatte 138 patiënten met HFpEF en 2140 controles. Controles zonder HF werden geselecteerd uit een algemene bevolkingsstudie, via de Maastricht studie. Beoordeling van de microvasculaire functie omvatte ondermeer dynamic vessel analaser (DVA) metingen van de retina, nl de retinale arteriolaire en venulaire kalibers (CRAE en CRVE), en warmte geïnduceerd hyperemie van de huid en ook albumine/creatinine-ratio in de nier-urine (UACR). Door flikkerlicht geïnduceerde retinale arteriolaire/venulaire dilatatie was vergelijkbaar tussen de groepen, maar HFpEF-patiënten hadden kleinere CRAE (aangepast verschil $-3,8 \mu\text{m}$, $p=0,048$) en CRVE (aangepast verschil $-8,0 \mu\text{m}$, $p=0,009$). Alleen vrouwelijke maar niet mannelijke patiënten hadden kleinere CRVE versus controle-individen (respectievelijk aangepast verschil $-13,7 \mu\text{m}$, $p<0,001$; en $1,3 \mu\text{m}$, $p=0,801$). Het endotheliale stroombewegingsvermogen van de huid was lager bij HFpEF met diabetes mellitus vergeleken met controles met diabetes mellitus (aangepast verschil $-0,36 \log(\text{PU2})$, $p=0,014$). Door hitte geïnduceerde huidstroomreactie was vergelijkbaar tussen de groepen. UACR was hoger in HFpEF (gecorrigeerd verschil $0,34 \log(\text{g/mol})$, $p<0,001$), wat meer uitgesproken was bij mannen.

Conclusies

HFpEF wordt geassocieerd met micro vasculaire verschillen in verschillende vasculaire bedden, onafhankelijk van belangrijke cofounders. Vrouwelijke patiënten vertoonden kleinere retinale venulen, terwijl UACR als maatstaf voor de micro vasculaire functie van de nieren aanwezig was bij beide geslachten en meer uitgesproken bij mannen. De bevindingen van de huidige studie ondersteunen de rol van systemische MVD in HFpEF, terwijl ze ook verschillende geslachtsspecifieke micro vasculaire verschillen onthullen. De data zijn momenteel als paper opgeschreven en de verwachting is dat deze in Q2 2024 worden gesubmit voor publicatie.

Atrium falen: de link tussen atriumfibrilleren en hartfalen

Participanten

Dr. D.Linz, drs. M. Gewalko, drs. M. Engels

Onderzoekspopulatie

Deelnemers worden geïnccludeerd vanuit een speciaal zorgprogramma (ISOLATION) in het Maastricht UMC+ en Radboud UMC. Dit programma is opgezet om de zorg voor atriumfibrilleren (AF)-patiënten die verwezen zijn voor ablatie te optimaliseren. Alle benodigde onderzoeken voorafgaande aan ablatie, alsook de follow-up nadien, vinden binnen dit zorgpad plaats. Binnen ISOLATION zijn reeds van circa 1000 deelnemende patiëntengegevens voor onderzoeksdoeleinden verzameld.

Doel onderzoek

Atrium falen wordt gedefinieerd als een verminderde knijpkracht van de atria en kan zowel AF als hartfalen (HF) veroorzaken. De verminderde knijpkracht van de atria kan bovendien resulteren in een verminderde pompfunctie van het hart en abnormale bloedstroompatronen die het risico op een herseninfarct vergroten. Het is tot op heden echter onduidelijk hoe atrium falen het beste in beeld gebracht en geclassificeerd kan worden. In deze studie gebruiken we moderne beeldvormende technieken (zoals echo, CT en MRI), bloedonderzoek, en invasieve drukmetingen om de structurele, functionele en elektrische veranderingen van de atria te onderzoeken. Op deze manier willen we inzicht krijgen in de relatie tussen de ernst van atrium falen en 1) het klachtenpatroon van de patiënt, 2) de prevalentie van hartfalen, 3) de aanwezigheid van risicofactoren [zoals hoge bloeddruk, slaapapneu etc.], 4) succeskans van AF-ablatie, en 5) het effect van AF-ablatie op de atriale functie. Aan de hand van dit onderzoek is het doel om in de toekomst een gepersonaliseerde en individuele behandeling van de AF-patiënt mogelijk te maken.

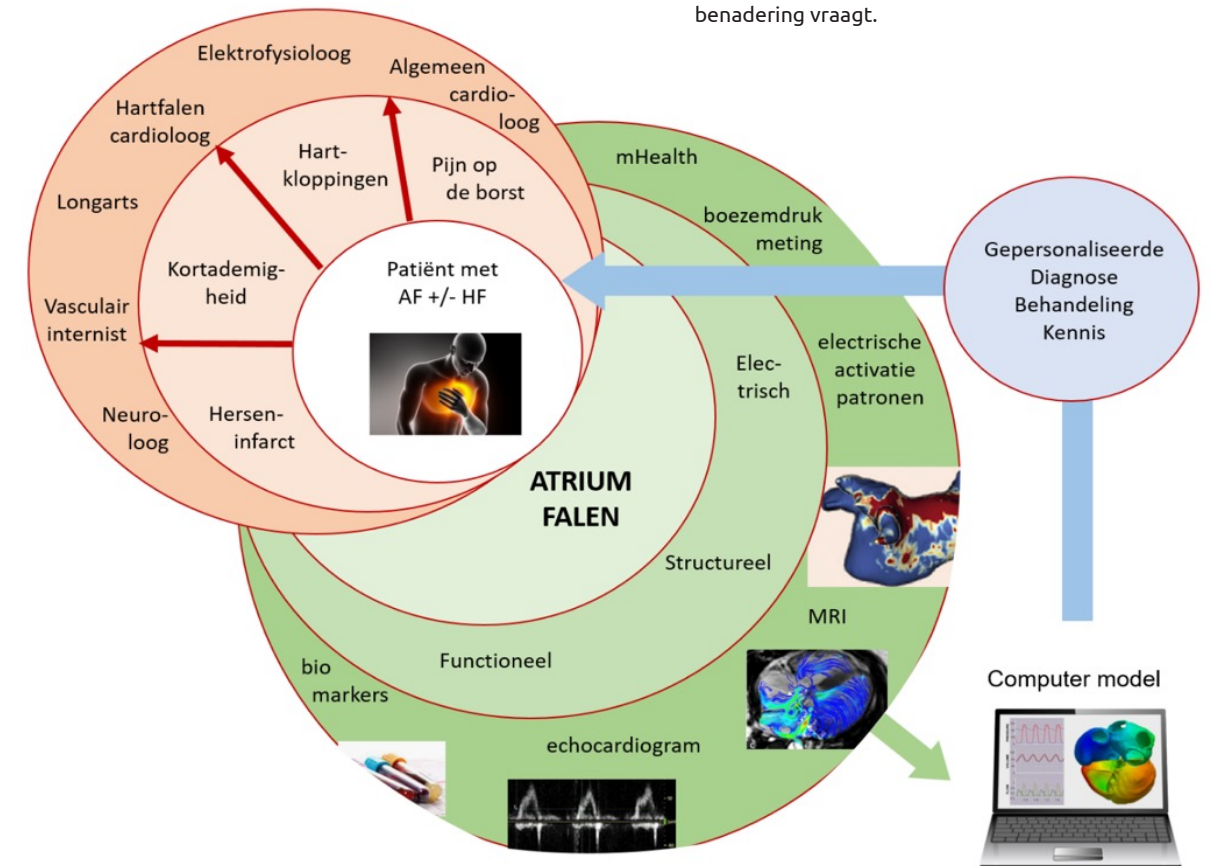
Wat is in de laatste periode gerealiseerd? En wat verwachten wij in de toekomst?

Binnen het ISOLATION-zorgprogramma zijn reeds 1000 AF-patiënten geïnccludeerd. Al deze patiënten hebben voor AF-ablatie tenminste een echo en CT-scan ondergaan. De studie naar atrium falen is gestart in december 2022. We hebben strain analyses uitgevoerd voor 680 patiënten, voor wie gegevens over AF-recidief beschikbaar waren, gedetecteerd door de fotoplethysmografie gebaseerde app (FibriCheck). Van het FibriCheck-team ontvingen we de gegevens van de symptoom-ritmecorrelatie voor al die 680 patiënten. We beoordeelden het optreden van hartfalen met behouden ejectiefraction op basis van het beschikbare scoresysteem (richtlijnen van de Europese Vereniging voor Cardiologie, H2FPEF en HFA-PEFF scores). We werken momenteel aan de volgende manuscripten binnen het project:

1. Onenigheid tussen score systemen voor de diagnose van hartfalen met behouden ejectiefraction bij patiënten met AF.
 - Soort: origineel artikel.
 - Status: geschreven
2. Associatie tussen strain van het linker atrium en recidief van AF na katheterablatie.
 - Soort: origineel artikel.
 - Status: gegevens analyse
3. Symptoom-ritme correlatie bij patiënten met AF in relatie tot strain van het linker atrium.
 - Soort: origineel artikel.
 - Status: gegevens analyse
4. Strain van het linker atrium: implicaties voor het beheer van AF.
 - Type: systematische review.
 - Status: geschreven
5. Hartfalen met behouden ejectiefraction en AF. Systematische review.
 - Type: systematische review.
 - Status: in schriftelijke procedure

We zijn van plan om alle bovenstaande artikelen te publiceren medio 2024. In een later stadium kijken we naar pericardiaal vetweefsel op basis van CT-beeldvorming. We zijn van plan om het effect van pericardiaal vet op mechanische veranderingen in het linker atrium en de relatie met AF-recidieven te bepalen

Figuur 1. Samenvattend figuur van het onderzoek naar atrium falen als link tussen atrium fibrilleren (AF) en hartfalen (HF). In groen de effecten van atriumfalen op elektrische, structurele en functionele veranderingen van de atria en technieken waarmee ze bestudeerd kunnen worden. In oranje de klinische effecten van atrium falen op de klachten van de patiënt die een multidisciplinaire benadering vraagt.



Doel onderzoek

1. Verhaert D.V.M., Linz D., Chaldoupi S.M., et al. Rationale and Design of the ISOLATION Study: A Multicenter Prospective Cohort Study Identifying Predictors for Successful Atrial Fibrillation Ablation in an Integrated Clinical Care and Research Pathway. Front Cardiovasc Med. 2022.

Plotse hartdood

Onderzoeksteam

door: Prof. Dr. Paul G.A. Volders, Dr. Rachel M.A. ter Bekke
Maastricht, 25 mei 2024

Titels onderzoeken

- VIGILANCE:** Over Onbegrepen Kamerfibrilleren en Verbeterde Diagnostiek om Plotse Hartdood te Voorkomen
- VT:** Verbeterde Behandeling van Patiënten met Litteken-Gerelateerde Kamerritmestoornissen: 3D-Electrostructurele Integratie van Cardia-le Beeldvorming om Doelen voor Ablatie te Identificeren
- EMLoQ:** Hoge-Resolutie Electromechanische Mapping om Kamerritmestoor-nissen te Ontrafelen
- Worm:** Verdere Ontrafeling van de Erfelijke Aanleg voor Kamerritmestoor-nissen van het Hart
- Heart Ma’art:** de Synergie tussen Kunst en Wetenschap, met Name ten Behoeve van Holistische Zorg voor Patiënten met een Verhoogd Risico op Plotse Hartstilstand

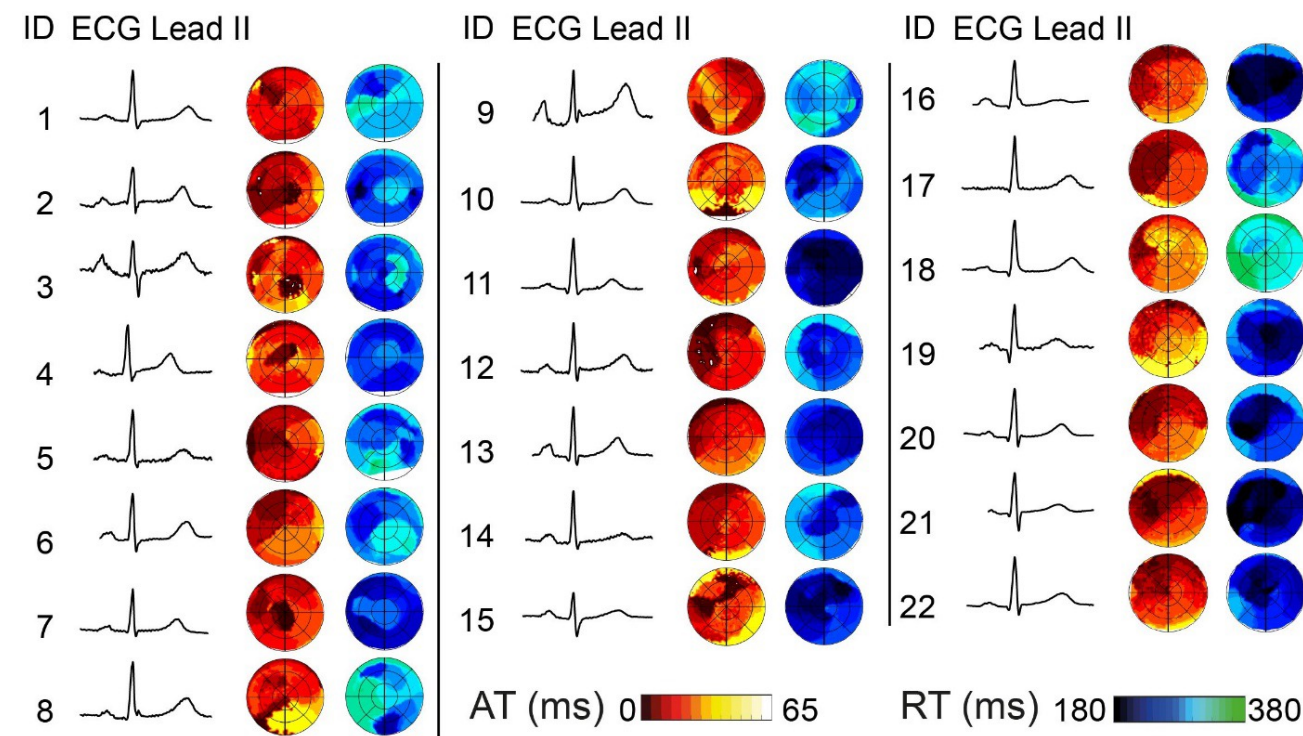
Doelen van de onderzoeken en wat in 2023-2024 gerealiseerd is

• **VIGILANCE-Studie.**

Met steun van Cardiovasculair Onderzoek Nederland / Hartstichting en de Health Foundation Limburg is in 2018 een studie gestart naar verbeterde diagnostiek bij **patiënten met onbegrepen plotse hartstilstand door kamerfibrilleren**. Het gaat hierbij om personen die, vaak uit het niets, worden getroffen door deze meest-dodelijke hartritmestoor-nis en bij wie achteraf geen goede verklaring wordt gevonden. Momenteel kan “onbegrepen kamerfibrilleren” enkel worden gediagnostiseerd door de uitsluiting van andere, detecteerbare, hartaandoeningen. Hoewel exacte cijfers ontbreken gaat het in Nederland jaarlijks om tenminste honderden patiënten.

Door een nieuwe techniek, genaamd **ECG-imaging**, die voor het eerst in Nederland werd geïntroduceerd door ons team, en met name door arts-onderzoeker Dr. Matthijs Cluitmans (afdeling Cardiologie, CARIM), kunnen bij overlevenden van een plotse hartstilstand de elektrische eigenschappen van het hart gedetailleerd en niet-invasief worden bestudeerd. Inmiddels hebben al meer dan 30 patiënten met onbegrepen kamerfibrilleren **ECG-imaging** gehad in Maastricht. De uitkomsten van onze eerdere afgeronde onderzoeken zijn gepubliceerd in de vakbladen *Science Translational Medicine* (2021; [doi: 10.1126/scitranslmed.abi9317](#)) en *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2023; [doi: 10.3389/fcvm.2023.1121517](#)). Belangrijke nieuwe resultaten zijn opgenomen in het proefschrift van Job Stoks, getiteld *Multimodal Image Integration to Better Explain Human Ventricular Tachyarrhythmias*. Op 22 februari 2024 verdedigde hij zijn dissertatie op succesvolle wijze aan de Universiteit Maastricht (supervisoren Prof. Dr. Paul Volders, Prof. Dr. Ralf Peeters, Prof. Dr. Paul Dendale, Dr. Matthijs Cluitmans). Job was één van de sprekers tijdens de kick-off van *Loop met je Dokter* op 21 april 2023.

Naast de bestudering van onbegrepen kamerfibrilleren hebben wij ook **normale personen** onderzocht met ECG-imaging. Bij 22 individuen met een normaal hartfilmpje en geen hartdiagnose vonden wij -tot ieders verrassing- uitgesproken verschillen in hun patronen van elektrische activatie en herstel. **Figuur 1** hieronder (uit het proefschrift van Job Stoks) toont dat mensen hun eigen cardiale “vingerafdruk” blijken te hebben. Zulke individuele fysiologische kenmerken zijn van groot belang om het eventuele ontstaan van hartritmestoornissen beter te begrijpen.



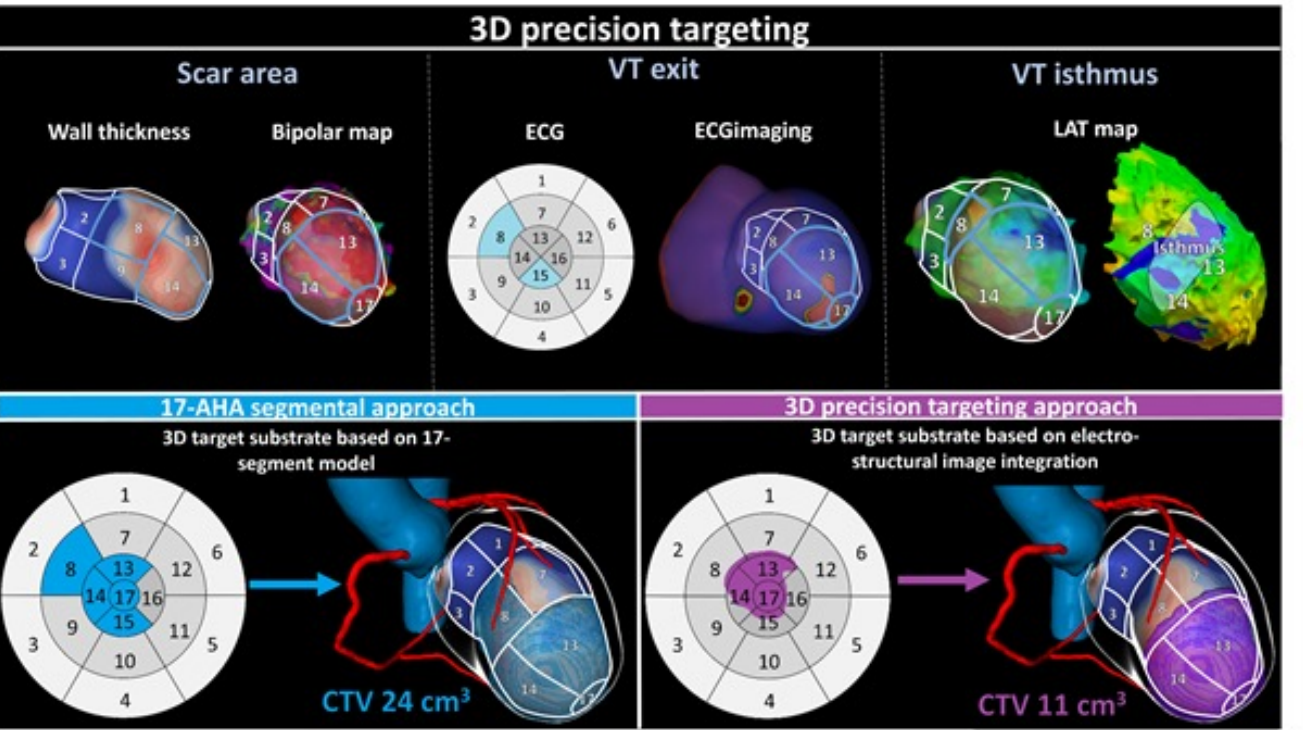
Figuur 1.

Onze resultaten hebben de aandacht getrokken van Nederlandse televisiemakers. Op 19 juni 2024 zal in een aflevering van het programma **Jekels Jacht** de betekenis van **ECG-imaging** als wetenschappelijke erfenis van het werk van Willem Einthoven worden belicht. Einthoven ontving in 1924 de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor zijn uitvinding van het hartfilmpje. Dr. Matthijs Cluitmans en drs. Yeşim Kaya, arts-onderzoekers binnen ons team, komen in de uitzending in beeld.

• **VT: Verbeterde Behandeling van Patiënten met Litteken-Gerelateerde Kamerritmestoornissen: 3D-Electrostructurele Integratie van Cardiale Beeldvorming om Doelen voor Ablatie te Identificeren.**

In juni 2023 ontving jong talent Yeşim Kaya (arts-onderzoeker, Maastricht) een HS-BAFTA-subsidie van CARIM (“*pre PhD*”) voor een nieuw onderzoek naar geïntegreerde cardiale beeldvorming bij de **behandeling van patiënten met zogenaamde ventriculaire tachycardie** (= levensbedreigende kamerritmestoornissen van het hart). In twee deelprojecten onderzoeken Yeşim Kaya en junior postdoc Job Stoks het belang van verbeterde 3D-beeldvorming voor de behandeling van patiënten met ventriculaire tachycardie na een eerder hartinfarct dat een litteken heeft veroorzaakt. Daardoor kunnen ritmestoornissen gemakkelijker ontstaan. Twintig patiënten zullen *state-of-the-art* beeldvorming krijgen in de opmaat naar reguliere **catheter-ablatie** van hun ritmestoor-nis. Nog eens 20 patiënten bij wie medicatie en/of catheter-ablatie niet succesvol zijn gebleken zullen een nieuwe behandeling ondergaan: de zogenaamde **stereotactische radioablatie**. Onderzoekers van het Maastricht UMC+ en Maastricht, in samenwerking met 30 partnerorganisaties in 8 Europese landen, doen onderzoek naar de mogelijkheden van radioablatie bij deze patiënten met zo’n hartritmestoor-nis. In Maastricht zijn inmiddels 3 patiënten op deze wijze succesvol behandeld. Post-doc Job Stoks en Yeşim Kaya nemen de integratie van beeldvorming momenteel onder de loep en zullen deze verder verbeteren. Voor beide deelprojecten worden momenteel patiënten geïncubeerd. Een eerste publicatie van deze onderzoekslijn is verschenen in *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (Stoks et al. 2023; [doi: 10.3389/fcvm.2023.1112980](#)) en de resultaten van vervolgonderzoek, getiteld *3D-Targeted, ECG-Imaging Aided Stereotactic Radioablation for Therapy-Refractory VT Storm: a Case Report* (Kaya et al. 2024; zie **Figuur 2**), zijn voor publicatie aangeboden.

Figuur 2.



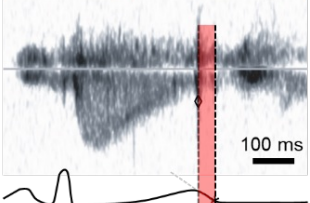
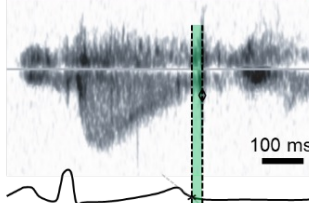
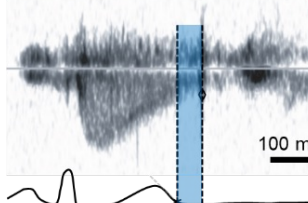
• **EMLoQ-Studie.**

Dr. Rachel ter Bekke heeft in 2019 een prestigieuze subsidie binnengehaald van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO, domein ZonMw). Deze persoonsgebonden subsidie, genaamd *Veni* (van *Veni-Vidi-Vici*), stelt haar in staat om baanbrekend onderzoek te doen bij **patiënten met het lange-QT-syndroom**, bij wie een verhoogd risico op plotse hartstilstand bestaat. Ook personen van de Worm-populatie kunnen een lange-QT-probleem hebben, zoals wij eerder hebben gepubliceerd. Het mooie van de toekenning van deze *Veni*-subsidie is dat de oorspronkelijke resultaten die dienden voor de onderzoeksaanvraag goeddeels verkregen zijn met steun van Health Foundation Limburg.

De *EMLoQ-Studie* is officieel gestart op 1 januari 2020; experimentele en patiënt-gebonden studies worden uitgevoerd.

Per februari 2023 is promovendus Peter Deissler (arts-onderzoeker, opgeleid in Berlijn en Maastricht) het team komen versterken. Peter onderzoekt patiënten met een genetische diagnose van lange-QT-syndroom door de combinatie van *ECG-imaging*, echocardiografie en slimme provocatie-testen. Op deze wijze kunnen globale en lokale repolarisatie patronen worden herkend in relatie tot het optreden van abnormale extra slagen (de uitlokkers van snelle kamerritmestoornissen). Wij analyseren de combinatie van elektrische (ECG-imaging) en mechanische signalen (echocardiografische *strain*) om (1.) de mechanistische inzichten in het ontstaan van snelle kamerritmestoornissen te vergroten; (2.) functionele verschillen tussen asymptomatische en symptomatische patiënten met lange-QT-syndroom bloot te leggen; (3.) het risico op levensbedreigende kamerritmestoornissen beter te kunnen inschatten. Een abstract over dit onderwerp werd recent gepresenteerd op het congres van de *European Heart Rhythm Association* in Berlijn, april 2024. Verder zijn de gegevens van 100 patiënten met het lange-QT-syndroom (samenwerking met diverse Europese centra) geanalyseerd. Jong talent Peter Deissler heeft een overzichtsartikel met de titel *The Electromechanical Window for Arrhythmia-Risk Assessment* voor publicatie aangeboden (**Figuur 3**).

Figuur 3.

Description	Abn. Negative EMW	Normal EMW	Abn. Positive EMW
cw Doppler (AVC) ECG (QT interval)			
Underlying Pathology	LQTS, HCM, ICM, PVCs, Takotsubo	none	SQTS, hypothermia
Associated EM Abnormalities	increased MD, prolonged IVRT	normal MD, normal IVRT	increased MD, prolonged IVRT
Reference Range	<-14 ms abnormal <-33 ms risk for sympt.	-14 to 44 ms	>44 ms (?)
Risk Factor for VT	+++	=	+ (?)

• **Worm-Studie.**

In dit project focussen wij op de erfelijke factoren van plotse hartstilstand in gerelateerde families met een **unieke genfout in de regio Zuid-Limburg/Aachen**. Deze ziekte-veroorzakende fout bevindt zich in het zogenaamde *SCN5A*-gen. Door de genfout krijgen natriumkanalen in het hart een afwijkende functie en neemt het risico op plotse hartstilstand toe. De *SCN5A*-genfout is bij één stamouder ontstaan, vermoedelijk vóór het jaar 1600, en vervolgens van generatie op generatie doorgegeven. De uitwerking van de genfout op het hart blijkt erg verschillend te zijn. De ene persoon heeft een volstrekt normaal hartfilmpje, terwijl de ander opvallende afwijkingen toont (waaronder zogenaamde geleidingsvertraging of QT-verlenging). Weer een ander overlijdt plotseling in de bloei van zijn/haar leven zonder ooit hartklachten te hebben aangegeven. De uiteenlopende presentaties suggereren dat ook andere genetische factoren (dan alleen de *SCN5A*-genfout) een rol spelen. Deze andere genetische factoren, de zogenaamde *modifier genes*, komen waarschijnlijk veel voor onder de algemene bevolking en kunnen een persoon gevoeliger maken voor ernstige hartritmestoornissen indien er tevens dragerschap is van de ziekmakende genfout (zoals de genoemde *SCN5A*-fout), of ten tijde van andere acute hartproblemen zoals een hartinfarct.

Sinds 2015 worden 62 dragers van de *SCN5A*-genfout en 57 niet-aangedane familieleden actief opgevolgd in het MUMC+ en Zuyderland Medisch Centrum. Zij hebben een verhoogd risico op plotse hartstilstand door een kamerritmestoornis. In totaal zijn >4500 historische familieleden bij naam bekend, waarvan er >1500 nu leven.

Op de poliklinieken Cardiologie en Klinische Genetica zijn in de afgelopen jaren diverse nieuwe dragers van de *SCN5A*-genfout geïdentificeerd, via de reguliere zorg. De inzichten verkregen in de oorspronkelijke studiepopulatie hebben voor hen directe betekenis: cardiologische adviezen en (waar nodig) preventieve behandeling kunnen veel beter op het individu worden afgestemd. De meeste personen van de Worm-populatie wonen in Zuid-Limburg of het Duitse grensgebied (regio Aachen).

Binnen het onderzoeksteam van Cardiologen Prof. Volders en Dr. ter Bekke wordt, samen met erfelijkheidsdeskundigen, hard doorgewerkt aan het verwerven van nieuwe wetenschappelijke inzichten. In samenwerking met Dr. Aaron Isaacs en Prof. Monika Stoll van de Universiteit Maastricht / Universiteit Münster (D) zijn de resultaten van de studie "*Standing Genetic Variation Affects Phenotypic Heterogeneity in a SCN5A-Mutation Founder Population with Excess Sudden Cardiac Death*" inmiddels gepubliceerd in het Amerikaanse vakblad *Heart Rhythm*. (2023; doi: 10.1016/j.hrthm.2023.02.004). Dit verhaal bevat belangrijke informatie over de identificatie van *modifier genes* (= genetische medeplichtigen naast de *SCN5A*-genfout) en gaat ons beter in staat stellen om hoog-risico-patiënten vroegtijdig op te sporen en te behandelen met (preventieve) therapie. Postdoc Dr. Clara Apicella (Münster) en jong talent Andreea Ionică (medisch student, Maastricht) zijn inmiddels al geruime tijd bezig met vervolgstudies. Met steun van de Health Foundation Limburg is de **Worm-Studie een flagship-project** van het Hart- en Vaatonderzoek in onze regio.

- **HeArt Ma'at-Project.**

In 2019 begon een nieuw *–out-of-the-box–* project waarin de synergie tussen kunst, geneeskunde en wetenschap centraal staat. Cardioloog-wetenschappers Dr. Rachel ter Bekke en Prof. Paul Volders, en sociaal-proces kunstenaar Claudia Volders hebben de krachten gebundeld bij het ontwikkelen van nieuwe **communicatiemiddelen om de patiënt-dokter-relatie** te bevorderen. Met esthetische beeldvorming wordt de dokter straks geholpen om complexe gezondheidskwesties duidelijker te maken. Interactieve beelden zullen op gepersonaliseerde wijze worden ingezet bij vragen van patiënten en hun naasten; vragen die vaak onbeantwoord blijven of niet eens gesteld worden. Dit moet ook worden gezien in het licht van de beperkte tijd voor patiënt-dokter-contacten tijdens ziekenhuisopnames of op de polikliniek. Moderne medische zorg vraagt zorgvuldige communicatie, ook over de verwachtingen van een patiënt, het delen van kennis, het adviseren over testuitslagen en behandelopties, en het nemen van gezamenlijke beslissingen. Kunst kan deze communicatie bevorderen door inzicht, empathie, creativiteit, motivatie en eigenwaarde te stimuleren; het is een intuïtief medium dat ratio en gevoel harmoniseert. Diverse *arts-infusion initiatives* lopen inmiddels bij patiënten met een verhoogd risico op plotse hartstilstand, en verdere ontwikkeling zal plaatsvinden van communicatie en beeldvorming hieromtrent, bijvoorbeeld middels een *serious game*.

Binnen het HeArt-Ma'at-project zijn medisch specialisten, wetenschappers en kunstenaars verenigd om middelen te ontwikkelen die de mentale veerkracht van overlevenden van een **plotse hartstilstand** vergroten. Een plotse hartstilstand heeft niet alleen impact op het slachtoffer, maar ook op familieleden en andere naasten. Zij zullen nauw betrokken worden in HeArt Ma'at, onder andere via lotgenotencontacten. Momenteel wordt gewerkt aan een interactieve game: binnen een virtuele omgeving krijgen patiënten uiteenlopende kunstprikkels aangeboden om spelenderwijs meer inzicht te krijgen in hun ziektebeeld. De ontwikkeling van deze game is een complex proces, met vele uitdagingen en hoge kosten. Het uiteindelijke doel van HeArt Ma'at is om nieuwe ritmestoornissen te voorkomen bij overlevenden van een acute hartstilstand. Jong talent Yeşim Kaya (arts=onderzoeker, Maastricht), onder begeleiding van Dr. Rachel ter Bekke en Prof. Paul Volders in het MUMC+, zal zich in het komende jaar 2024-2025 verder toeleggen op het ontwikkelen van het interactieve programma.

Adoptieproject

Titel onderzoek

Adoptieproject 'Jong adopteert Oud'

Participanten

Prof. dr. Marjolein de Vugt (projectleider), dr. Fania Dassen (projectmanager), Roos Roberts (projectcoördinator), dr. Niels Jansen (senior onderzoeker), en Astrid Quist onderzoeksmedewerker

Doel onderzoek

Het Adoptieproject is ontwikkeld door Alzheimer Centrum Limburg, een samenwerkingsverband tussen de Universiteit Maastricht, Maastricht UMC+ en andere gezondheidszorginstellingen in Limburg. Binnen het Adoptieproject - ook wel "Jong adopteert Oud" genoemd - worden jonge en oude generaties en leefwerelden bij elkaar gebracht.



Leerlingen van groep 7 en 8 van diverse basisscholen ontvangen een gastles over dementie, alvorens ze structureel in kleine groepjes op bezoek gaan bij ouderen met dementie die niet meer zelfstandig kunnen wonen en om die reden in een zorgcentrum verblijven. Tijdens de bezoeken ondernemen ze samen alledaagse activiteiten zoals een spelletje spelen, de krant (voor)lezen of een wandeling maken.

Dit project heeft tot doel: 1) kinderen kennis te laten maken met de leefwereld van mensen met dementie en ze te leren hoe ze ermee kunnen omgaan, om zo bij te dragen aan een dementievriendelijke samenleving; 2) het taboe rondom dementie te doorbreken; en 3) het welbevinden van ouderen met dementie in een zorginstelling te verbeteren.

Sinds 1 oktober 2018 is Alzheimer Nederland mede-eigenaar van het Adoptieproject en in samenwerking met hun groot bestand aan voorlichters wordt het project landelijk uitgerold.

Wat is er in de laatste periode gerealiseerd?

Het team is qua functie invulling uitgebreid. Fania Dassen is projectmanager geworden en zal vooral de contacten met Alzheimer Nederland onderhouden. Roos Roberts heeft de rol als projectcoördinator van Fania overgenomen en legt nieuwe contacten met scholen en zorginstellingen in de regio, onderhoudt de bestaande koppelingen en de pool van gastlesgevers. De pool gastlesgevers is nieuw en bestaat uit 7 enthousiaste, door team Adoptieproject getrainde mensen die de gastles kunnen geven en eventueel een koppeling kunnen begeleiden.

Het aantal koppelingen is gegroeid van 12 lopende koppelingen in 2022 naar 19 lopende koppelingen in 2023. Er zijn gesprekken met potentiële nieuwe koppelingen en er zijn organisaties die het Adoptieproject over al hun locaties willen verspreiden. Ook hier worden gesprekken over gevoerd.

De resultaten van de wetenschappelijke evaluatie van het Adoptieproject in 2023 toonden aan dat de kennis over dementie bij kinderen significant was toegenomen na het volgen van de gastles. Dit betreft een eerste evaluatie naar de effecten van het Adoptieproject waarin een selecte steekproef van Limburgse scholen meedeed. Meer onderzoek naar de verdere effecten is nodig. Geregeld is er overleg met Alzheimer Nederland waar het Adoptieproject een vaste plek heeft binnen de Voorlichting, als een van de mogelijke vormen die de voorlichter kan inzetten om kennis en begrip over dementie te vergoten.

Disseminatie 2023:

Onderstaande een greep uit de activiteiten die hebben plaatsgevonden.

- Bezoek Prof. Anneke Fitzgerald (Australian Institute for Intergenerational Practice)
- Fania Dassen Adviesraad Voorlichting AlzNL
- Trainingen 'gastles' aan collega's ACL en MUMC+

- Fania Dassen deelgenomen aan Stuurgroep regionale voorlichting AlzNL (online)
- Hei-ochtend team Adoptieproject ACL thema update gastles
- Fania Dassen deelgenomen aan Stuurgroep regionale voorlichting AlzNL (online)
- Samenwerking Schunck-educatie: pilot 'Dansen met Dementie'
- Artikel Denkbeeld, vakblad over dementie
- Artikel Navenant Magazine
- Factsheet algemene publiek i.s.m. AlzNL
- Pilot 'Dansen met dementie' Schunck-educatie Heerlen
- Wereld Alzheimer Dag 2023 boekenpakketten over dementie voor scholen
- Wereld Alzheimer Dag 2023 kookbattle 'recepten voor een gezonde hersenpan'
- Roos Roberts posterpresentatie 'learned lessons' Alzheimer Europe Conference'23
- Niels Janssen presentatie Adviesraad VWS

.....

Wat zijn de plannen voor de komende periode?

Brain Awareness Week '24: afronding kookbattle 'recepten voor een gezonde hersenpan' door bekendmaking winnende recepten. 'JOY!' eindejaar project: kinderen, muziek en versnapering, de 3 win-win factoren bij deelnemende zorginstellingen.

Tijdschrift orthopedagogiek: semiwetenschappelijk artikel over de vragenlijstdata, de validatie van de Nederlandse vertaling van de KIDS, en over de uitkomsten van de exploratieve effectstudie.

De tweede hei-ochtend voor het team Adoptieproject wordt gepland, thema zal zijn intervisie.

Samen met Alzheimer Nederland wordt onderzocht hoe de voorlichters van het Adoptieproject nog beter ondersteunt kunnen worden in het opzetten en begeleiden van koppelingen. Gekeken wordt of intervisie misschien een goede toevoeging zou kunnen zijn. Het doel blijft nieuwe ingangen creëren en nieuwe scholen en zorginstellingen te enthousiasmeren voor het thema en project.

We kijken uit naar een productief jaar waarin we weer op meer plekken voorlichting over dementie mogen geven en contact tussen jong en oud faciliteren. Op naar ons uiteindelijke ultieme doel, het Adoptieproject als vast onderdeel van het onderwijscurriculum.



Kinderen tijdens/na de gastles:
*"Kunnen kinderen ook dementie krijgen?"
 "En dieren?"*

*"Hebt u ook dementie?"
 "De opa van mijn vader had
 ook dementie die hebben ze
 laten gaan slapen. Maar als dat
 met mijn opa gebeurt dan moet ik
 wel twee daagjes vrij hebben!"*

Kinderen na een bezoekje:
*"Die Alzheimer maakt niet uit, wij zijn
 superhelden!"
 "Ik denk dat ze heel aardig zijn."*

**E-mail van leerkracht na Adoptieproject
 'Dansen met Dementie':**

*'Er werd mij destijds gevraagd of ik mee wilde doen met het project
 en zonder al te veel voorkennis heb ik aangegeven om mee te doen.
 Ik wil toch even teruggeven dat ik het ontzettend waardevol heb
 gevonden. We hebben echt heel veel warme reacties ontvangen.
 Dus bedankt voor deze kans!!'*

Vroegdementie

Titel:

Vroeg signalering en risicofactoren van dementie op jonge leeftijd

Projectgroep

Dhr. Charles David, promovendus
 Prof. Dr. Sebastian Köhler, promotor

Dr. Stevie Hendriks, co-promotor
 Prof. Dr. Marjolein de Vugt, promotor

Korte achtergrond

We spreken van dementie op jonge leeftijd als de eerste symptomen beginnen voor het 65^e levensjaar. Onderzoek heeft laten zien dat er wereldwijd bijna 4 miljoen mensen dementie op jonge leeftijd hebben. In Nederland zijn het er ongeveer 14.000 tot 17.000. Mensen met dementie op jonge leeftijd lopen tegen verschillende problemen aan, die vaak net iets anders zijn dan bij dementie op oudere leeftijd. Zo is de gemiddelde tijd tot een jong persoon de diagnose dementie krijgt 4.5 jaar, waar dat bij oudere personen 2.5 jaar is. In dit onderzoek proberen we meer te weten te komen over twee onderwerpen. Als eerste willen we in kaart brengen welke (modificeerbare) risicofactoren er zijn voor dementie op jonge leeftijd, en hoe deze interacteren met elkaar en met genetische factoren. Als tweede proberen we een beter inzicht te krijgen in de presentatie van dementie op jonge leeftijd in de huisartspraktijk, om te kijken hoe we de huisarts kunnen helpen dementie op jonge leeftijd eerder te herkennen.

Wat is er in de laatste periode gerealiseerd

Risicofactoren dementie op jonge leeftijd

In een studie met gegevens van de UK Biobank database hebben we gevonden dat er 15 verschillende factoren geassocieerd zijn met dementie op jonge leeftijd. Deze factoren waren een laag opleidingsniveau, lage sociaaleconomische status, het hebben van een Apolipoproteïne E allel, niet drinken van alcohol, sociale isolatie, lage handknijpkracht, gehoorschade, orthostatische hypotensie, beroerte, diabetes, hartziekten, depressie, vitamine D deficiëntie, hoog C-reactief proteïne (inflammatie marker). Deze studie is in december 2023 gepubliceerd in het tijdschrift *JAMA Neurology*. Het laat zien dat er veel verschillende factoren geassocieerd zijn met dementie op jonge leeftijd. In vervolgonderzoek hopen we meer te weten te komen over hoe deze factoren interacteren met bekende genetische risicofactoren van dementie op jonge leeftijd.

Deze resultaten van dit onderzoek werden ook gepresenteerd op twee internationale congressen, de "Alzheimer's Association International Conference" en "Alzheimer Europe".

Ook zijn deze resultaten in media over de hele wereld verspreid. Zo hebben we een item gehad bij 'RTL nieuws', en hebben we op de radio uitgebreid stilgestaan bij dementie op jonge leeftijd en onze resultaten in het nachtprogramma 'De nacht van KRO NCRV'.

Herkenning dementie op jonge leeftijd in de huisartspraktijk

De afgelopen periode zijn we bezig geweest met het doen van een literatuuronderzoek. Op deze manier proberen we in kaart te brengen wat we al weten van de fase voor de diagnose; welke symptomen komen vaak voor, en welke barrières bestaan er in het proces tot diagnose? Het literatuuronderzoek is in een vergevorderd stadium. Op dit moment wordt alle gevonden literatuur gelezen en gebundeld. Hiervan zal een artikel geschreven en gepubliceerd worden.

Wat zijn de plannen voor de komende periode

De komende tijd zullen we ons met verschillende onderzoeken bezighouden. Naast het afronden van het literatuuronderzoek staat het volgende op de planning (zie figuur 1):

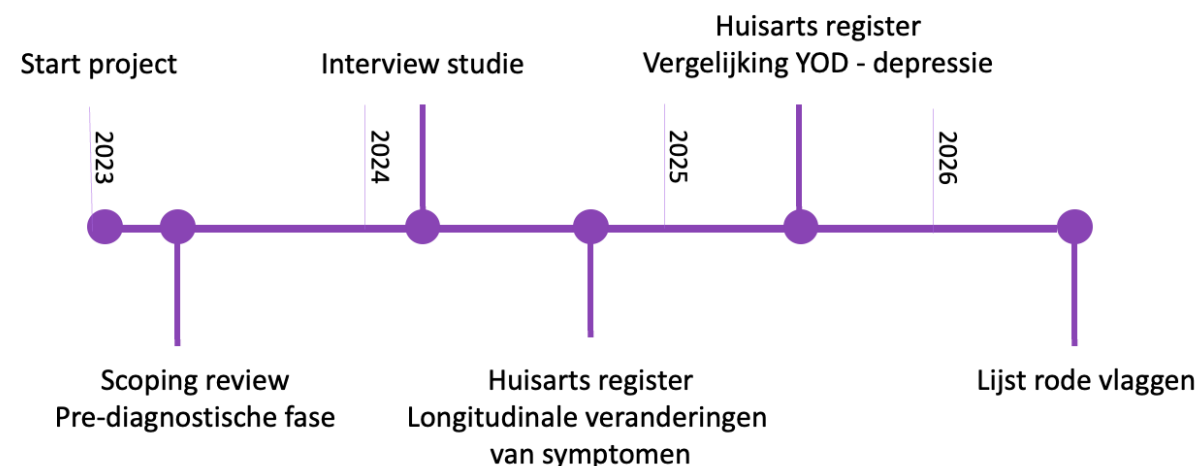
Huisartspraktijk data

Om naast het literatuuronderzoek een nog beter beeld te krijgen van de rode vlaggen die een huisarts kunnen helpen dementie op jonge leeftijd tijdig te herkennen, zal er onderzoek gedaan worden met patiëntendossiers van huisartspraktijken. Hiervoor maken we gebruik van de huisartsdatabases van Limburg (RNFM) en Amsterdam (ANHA). Deze databases bevatten patiëntendossiers die beschikbaar gemaakt zijn voor onderzoek. Door de patiëntendossiers van jonge mensen met dementie in te duiken proberen we een beter beeld te krijgen van hoe zij zich presenteren bij de huisarts, en welke rode vlaggen er zijn. Om dit voor elkaar te krijgen, zullen twee vragen beantwoord worden: hoe ontwikkelen de symptomen zich in de periode voor de diagnose bij de huisarts? Hoe verschilt de presentatie van jonge mensen met dementie in vergelijking met jonge mensen met een depressie of burn-out? Onderzoek naar deze vragen zal ons beter inzicht geven in de presentatie van jonge mensen met dementie in de huisartspraktijk, en zo helpen rode vlaggen te identificeren.

Interview studie

Naast het onderzoek met de huisartspraktijk data, zal er ook een interview studie gedaan worden. Hierin zullen mensen met dementie op jonge leeftijd en hun naasten geïnterviewd worden over de fase voor de diagnose. In deze studie proberen we een gedetailleerd beeld te krijgen van de symptomen, ervaringen en barrières in deze fase. Ook hier proberen we rode vlaggen te identificeren, die zullen bijdragen aan het ontwikkelen van een rode vlaggenlijst die de huisarts kan helpen.

Figuur 1. Tijdlijn project dementie op jonge leeftijd



Eerste hersenveranderingen bij Alzheimer

Titel onderzoek:

Op zoek naar de eerste hersenveranderingen van de ziekte van Alzheimer

Participanten: dr. Heidi Jacobs, prof. dr. Frans Verhey, e.a.

Projectleider: dr. Heidi Jacobs

Doel van het onderzoek

Het aantal mensen met dementie neemt snel toe. De oorzaak van de ziekte van Alzheimer wordt gelinkt aan de ophoping van twee giftige eiwitten in de hersenen. Deze eiwitten zijn reeds te zien 20-30 jaar voordat een diagnose gesteld wordt. Het Alzheimer Center Limburg heeft nieuwe beeldvormende methoden (MRI) ontwikkeld waarmee we het kleine gebiedje waar de eerste eiwitten zich opstapelen te bestuderen. Dit kleine gebiedje heet de locus coeruleus, oftewel de blauwe kern. Het doel van dit project is te ontdekken wanneer precies de eerste hersenveranderingen van de ziekte van Alzheimer zich voordoen en welke persoonlijke of levensstijlfactoren hier een invloed op hebben.

Wat is de laatste periode gerealiseerd?

Afgelopen jaar hebben we succesvol veel mensen kunnen contacteren voor de vervolgmetingen. Dr. Maxime Van Egroo heeft aangetoond dat we bij mannen vaker een verband zien tussen de locus coeruleus en slaapproblemen. In samenwerking met onderzoekers in Zweden, konden we dit ook in verband brengen met ontstekingsreacties en de allereerste opstapelingen van tau, een van de belangrijke Alzheimer eiwitten. Deze bevindingen werden gepresenteerd op het internationale Alzheimercongres in Amsterdam (juli 2023) en in Miami (januari 2024). In samenwerking met ons team in de Verenigde Staten hebben we ook aangetoond dat een minder goed functionerende locus coeruleus leidt tot meer tau-eiwitten als er een sterkere ontstekingsreactie aanwezig is (gepresenteerd in Miami, januari 2024).

Wat zijn plannen voor komende periode?

We zijn blij dat Yuliya Patsyuk ons team heeft versterkt sinds begin 2023. Yuliya gaat onderzoeken welke factoren de communicatie tussen de locus coeruleus en andere hersengebieden beïnvloeden. Daarnaast, kunnen we nu in samenwerking met een Amerikaanse subsidiegever, de Alzheimer's Association, meer gedetailleerde slaapmetingen uitvoeren. Deze slaapmetingen kunnen gewoon thuis uitgevoerd worden via het dragen van een nieuw toestel, een hoofdband de slaapgolven meet.

Het komende jaar willen we hiermee verder doorpakken. Slaap speelt een belangrijke rol in alle aspecten van onze gezondheid. Het feit dat slaapproblemen samenhangen met de eerste hersenveranderingen van de ziekte van Alzheimer, kan belangrijke handvaten bieden voor de preventie van dementie. Tenslotte, verwachten we dat Nina Engels, promovendus gericht op het onderzoeken van de rol van stress, in december 2024 haar proefschrift verdedigen.

Quote van de onderzoeker

Heidi Jacobs: *"De ziekte van Alzheimer begint vroeger dan we dachten, waarschijnlijk 20-30 jaar voor de eerste symptomen. Met geavanceerde beeldvormende technieken kunnen we nu de allereerste hersenveranderingen opsporen. Deze informatie is cruciaal om straks tijdig deze ziekte te vertragen en mogelijk te voorkomen."*

Alzheimer en biomarkers

Titel onderzoek:

Gepersonaliseerde criteria voor de ziekte van Alzheimer (IARC)

Onderzoekers:

dr. Stephanie Vos, dr. Inez Ramakers, dr. Willemijn Jansen, prof. Pieter Jelle Visser, prof. Frans Verhey, Veerle van Gils, Julie Oomens, Aurore Delvenne

Projectleider: dr. Stephanie Vos

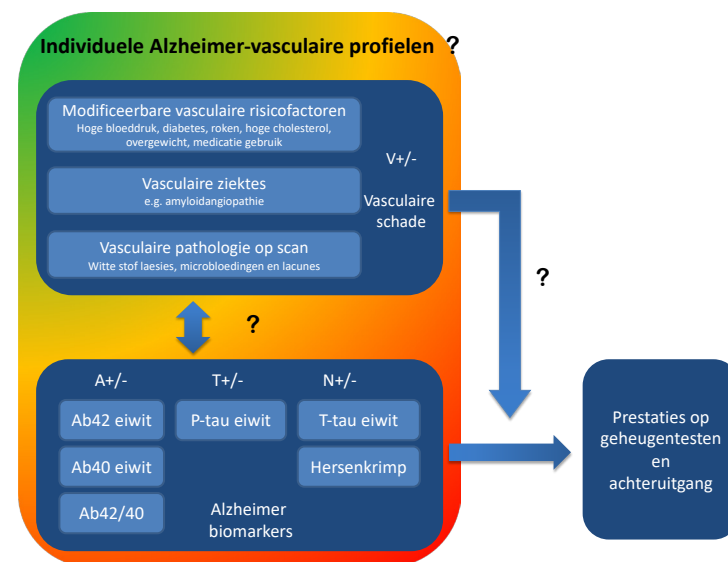
Doel van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer kan tegenwoordig al in een vroeg stadium worden vastgesteld door middel van zogeheten biomarkers. Voor de ziekte van Alzheimer zijn dit bepaalde eiwitten in het hersenvocht en de krimp van specifieke hersendelen op een scan. Echter bij mensen van middelbare en oudere leeftijd spelen ook vasculaire problemen een belangrijke rol voor hersengezondheid. Zo is bekend dat hoge bloeddruk, diabetes, overgewicht en roken slecht zijn voor de bloedvaten en hierdoor ook de hersengezondheid kunnen beïnvloeden. Het is echter nog onduidelijk hoe deze vasculaire problemen samenhangen met de ziekte van Alzheimer en hoe beide ziekteprocessen elkaar beïnvloeden. **In dit onderzoek hebben we bestudeerd hoe de ziekte van Alzheimer en vasculaire problemen elkaar beïnvloeden.** Omdat iedere patiënt uniek is, willen we tot een persoonlijk model komen om diagnostiek en beloop vast te stellen bij geheugenpoli patiënten.

Huidige status: wat is er afgelopen jaar gerealiseerd?

Wij hebben gekeken in welke mate de aanwezigheid van specifieke vasculaire factoren een invloed heeft op de samenhang tussen vasculaire problematiek en afwijkingen in het brein bij de ziekte van Alzheimer.

- **Diabetes** is een belangrijke risicofactor voor dementie. Eerder toonden we als onderdeel van huidig project aan dat diabetes vaker geassocieerd is met normale concentraties van het amyloïde eiwit, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35275532/>. Nu hebben we gebruik gemaakt van verschillende grootschalige datasets om dit te valideren, beter te begrijpen, en ook het tau eiwit in relatie tot diabetes te bestuderen. Zo hebben we in samenwerking met Boston University in de VS en de *Framingham Risk Study* dergelijke associaties in een jongere populatiesetting kunnen onderzoeken. Onze PhD studente heeft hiervoor een werkbezoek gebracht aan desbetreffend instituut. Daarnaast hebben we ook alzheimer-diabetes profielen gedefinieerd in andere geheugenpoli settings en de relatie met alzheimer gerelateerde pathologie onderzocht, zoals o.a. hersenkrimp en wittestofafwijkingen op hersenscans.
- Ook **microbloedingen** werden eerder in huidig project geïdentificeerd als belangrijke vasculaire factor die gerelateerd zijn aan afwijkingen in het amyloïde eiwit, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35275532/>. In het belang van de huidige medicijnontwikkelingen voor de ziekte van Alzheimer, hebben we dit nu op grote schaal verder onderzocht. Hiervoor hebben we onze *Amyloid Biomaker Study* gebruikt, waarbij data van cohorten over de hele wereld zijn samengebracht.



Wat zijn de resultaten en disseminatie ervan?

RESULTATEN

- In een relatief jonge en gezonde populatiesetting vonden we dat **verhoogd plasma glucose 14 jaar later gerelateerd is aan afwijkingen in het tau eiwit**, maar niet aan afwijkingen in het amyloïde eiwit. Deze relatie met tau afwijkingen werd met name gevonden bij mensen zonder genetisch risico voor de ziekte van Alzheimer. Verhoogd plasma insuline en insuline resistentie waren geassocieerd met minder afwijkingen van het amyloïde eiwit 14 jaar later.
- In geheugenpoli settings bestudeerden we Alzheimer-diabetes profielen en toonden aan dat **diabetes geassocieerd is met meer normale concentraties van het amyloïde eiwit** bij mensen met dementie of stoornissen in het denkvermogen. Ook vonden we dat diabetes enkel samenhangt met hersenkrimp en tau afwijkingen bij mensen zonder afwijkingen in het amyloïde eiwit.
- Op grote schaal konden we aantonen dat **microbloedingen geassocieerd zijn met afwijkingen in het amyloïde eiwit** bij mensen met stoornissen in het denkvermogen. Bij mensen zonder stoornissen in het denkvermogen zagen we geen associatie met algehele microbloedingen, maar wel specifiek voor corticale microbloedingen.

DISSEMINATIE

- Onze bevindingen hebben afgelopen jaar **geresulteerd in drie nieuwe wetenschappelijke artikelen**. Twee manuscripten zijn momenteel ingediend bij vooraanstaande tijdschriften voor publicatie. Een derde manuscript is in afrondende fase.
- Deze bevindingen zullen ook op vooraanstaande internationale congressen gepresenteerd worden (AAIC) en via de website van Alzheimer Centrum Limburg evenals via sociale media gedeeld worden met een breder publiek.

Wat zijn plannen voor de toekomst?

- Om de associaties die wij gevonden en gevalideerd hebben nog beter te begrijpen, willen we graag door middel van grootschalig eiwitonderzoek in hersenvocht de onderliggende mechanismen tussen diabetes en tau afwijkingen, en microbloedingen en amyloïde afwijkingen verder onderzoeken. Dit kan helpen bij het identificeren van aangrijpingspunten voor medicijnonderzoek en uiteindelijk een betere diagnose en prognose geven aan patiënten in de kliniek.

Hersenveerkracht

Titel onderzoek:
Hersenveerkracht tegen de ziekte van Alzheimer

Onderzoekers:
Jolien van der Velden, Julie Oomens, dr. Stephanie Vos, dr. Inez Ramakers, prof. dr. Pieter Jelle Visser,
dr. Willemijn Jansen

Projectleider:
dr. Willemijn Jansen

Doel van het onderzoek:
Er is een urgente noodzaak om een behandeling die Alzheimer dementie kan voorkomen of uitstellen te vinden. In ons eerdere onderzoek toonden wij aan dat sommige mensen grote hoeveelheden Alzheimer hersenschade hebben terwijl zij geen symptomen van dementie ervaren. Dat wil zeggen dat deze mensen een bepaalde weerstand zouden kunnen hebben tegen het ontwikkelen van dementie, zogenaamde hersenveerkracht. De grote vraag is wat hieraan ten grondslag ligt. Het ontrafelen van het biologisch mechanisme van deze hersenveerkracht tegen de ziekte van Alzheimer is momenteel een missend element in de zoektocht naar een behandeling voor de ziekte van Alzheimer. Wij onderzoeken daarom de biologische processen onderliggend aan hersenveerkracht. Dat doen wij door grote hoeveelheden eiwitten in hersenvocht te bestuderen. Dit onderzoek kan de eerste stap vormen naar de identificatie van een nieuwe behandeling tegen de ziekte van Alzheimer en bijdragen aan een betere prognose voor patiënten.

Huidige status: wat is er in de afgelopen periode gerealiseerd?
Allereerst hebben we onderzocht hoe vaak hersenveerkracht voorkomt. We vonden dat dit afhangt van leeftijd en van iemands genetisch risico. Gemiddeld genomen kunnen we zeggen dat 47% van de mensen een vorm van hersenveerkracht zou kunnen hebben. Om indicatoren van hersenveerkracht te zoeken, onderzochten we ook of leefstijlfactoren roken, alcohol drinken, fysieke activiteit, slaap, cognitieve activiteit en sociale activiteit gerelateerd waren aan het hebben van plaques, de eiwitophopingen specifiek voor de ziekte van Alzheimer. Cognitief actief zijn bleek een vorm van hersenveerkracht te bieden. Mensen die cognitief actief waren hadden ongeveer 20% minder vaak de plaque eiwitophopingen in hun hersenen. Deze bevindingen werden gepresenteerd op het Alzheimer's Association International Conference 2023 en zullen binnenkort gepubliceerd worden. Daarnaast hebben we ons bezig gehouden met het verzamelen van hersenvloeistof gegevens om de grote hoeveelheden eiwitten te kunnen bestuderen. We zoeken hierbij internationale samenwerking op en hebben drie centra bereid gevonden en zullen deze gegevens binnenkort ontvangen. Ook hebben we een aantal presentaties verzorgd in Alzheimercafés over dit onderwerp (De Kempen, Roerdal), verschenen er interviews met de hoofdonderzoeker in Elsevier Weekblad, Nummer1, de Observant en waren we te gast in de talkshow "Kun je dementie vooraf voorspellen?"

Wat zijn de plannen voor de komende periode?
Promovendus Jolien van der Velden is aangesteld op dit project en zal de komende periode besteden aan het samenbrengen van de hersenvloeistof gegevens van de verschillende centra zodat we deze als geharmoniseerde set kunnen analyseren. Hiermee ontwikkelt zij een zogenaamde 'hersenveerkrachtscore'. Daarnaast selecteert Jolien nu hersenvloeistof samples uit de Biobank van Alzheimer Centrum Limburg van personen die zouden kunnen meedoen aan deze studie. Uiteindelijk willen we namelijk die hersenveerkrachtscore toepassen in de kliniek om zo mensen met de ziekte van Alzheimer beter te kunnen voorlichten over hun specifieke ziektebeloop.

Het Nieuwsgierige Brein

Titel onderzoek:
"Het Nieuwsgierige Brein"

Projectgroep
Dhr. Lukas Duffner, promovendus
Dr. Kay Deckers, co-promotor
Prof. dr. Sebastian Köhler, promotor
Prof. dr. Marjolein de Vugt, promotor



Korte achtergrond
Sociaal en mentaal actief zijn is niet alleen essentieel voor ons algemeen welzijn, maar uit initieel onderzoek blijkt dat beide aspecten ook belangrijke (veranderbare) risicofactoren voor cognitieve achteruitgang en dementie kunnen zijn. Omdat het echter nog niet duidelijk is welk aspect belangrijker is, en welke mechanismen ten grondslag van dit verband liggen, is in 2020 het project "Het Nieuwsgierige Brein" van start gegaan. Hierin onderzochten we het verband tussen een mentaal en sociaal actieve leefstijl en het krijgen van dementie evenals de onderliggende veranderingen in de hersenen. De bevindingen van dit project werden vervolgens toegepast in de praktijk in de vorm van een interventie voor het bevorderen van een hersengezonde leefstijl.

Onderzoeksresultaten

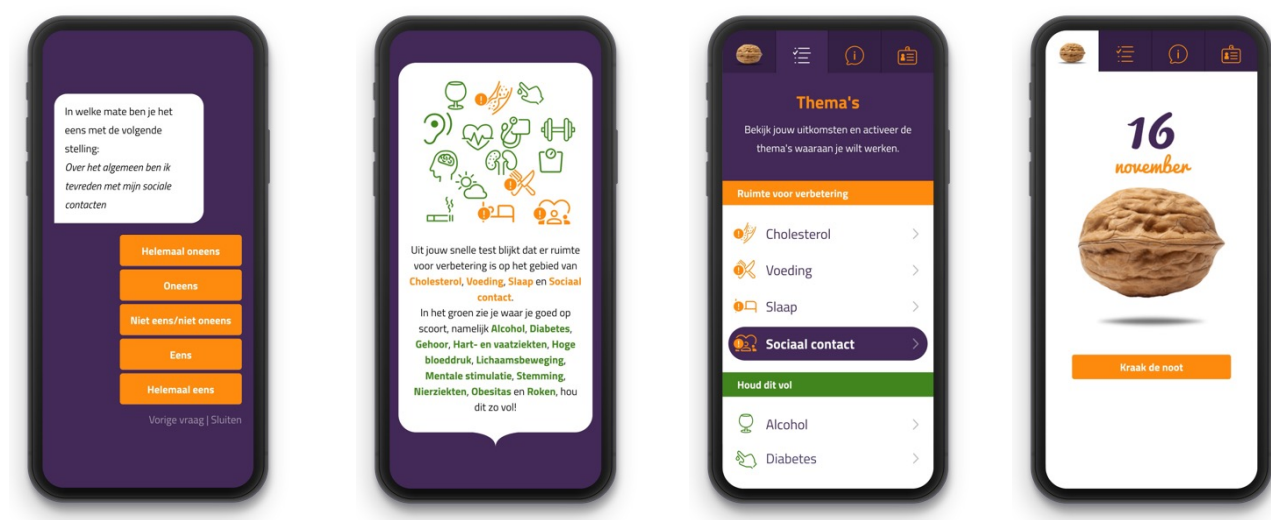
ELSA I. In Een initiële studie met gegevens van de "English Longitudinal Study of Ageing" (ELSA) hebben we gevonden dat mensen die lid zijn van meer verenigingen of vaker mentaal (b.v. de krant lezen) of sociaal (b.v. naar het theater gaan) actief zijn, een lager risico op dementie hebben, ongeacht hun sociaaleconomische positie en leefstijl. Deze studie werd in januari 2022 gepubliceerd in *Epidemiology and Psychiatric Sciences* (open access) en de resultaten werden gepresenteerd op verschillende internationale congressen.

ELSA II. In een follow-up studie met dezelfde gegevens hebben we vervolgens de rol van bredere factoren omtrent iemands "sociale leefstijl" voor het risico op dementie verder onder de loep genomen. Door complexe statistische methoden (een "factoranalyse") toe te passen werd eerst onderzocht hoe degelijke sociale factoren samenhangen en welke van hen het meest voorspellend is voor het risico op dementie. Uit deze analyses bleek dat zowel de hoeveelheid als kwaliteit van contact, evenals sociale vrijetijdsbesteding mogelijk beschermende factoren zijn. Hiernaast bleken eenzaamheid en negatieve ervaringen van sociale steun (b.v. vaak in de steek gelaten worden van vrienden en familie) juist risicofactoren te zijn. Verder bleek dat het verband tussen deze factoren en dementie verklaard kan worden door verschillen in depressie. Het is dus mogelijk dat mensen die vaker sociaal actief zijn een lager risico op dementie hebben, omdat ze minder depressieve symptomen tonen. Het manuscript van dit onderzoek werd in oktober 2023 ingediend bij *Psychological Medicine*. Verder werden de resultaten mondeling gepresenteerd bij de "Alzheimer's Association International Conference" (AAIC) en de "Alzheimer Europe Conference" (AEC) 2022.

Systematisch literatuuronderzoek. Aan de hand van een grootschalig systematisch literatuuronderzoek werd het verband tussen een sociaal en mentaal actieve leefstijl en hersenstructuur onderzocht. Hierbij lagen 43 studies aan de basis, die associaties tussen sociale en mentale vrijetijdsbesteding, sociale netwerk kenmerken en MRI onderzochten. Deze werden in detail vergeleken en samengevoegd. Hieruit konden we concluderen dat hoewel sommige studies een verband tussen deze leefstijlfactoren en MRI-markers rapporteren, dit verband redelijk klein blijkt te zijn. Het verschil tussen individuele studies omtrent methodologie is echter heel substantieel. Deze review werd in maart 2023 gepubliceerd in *Ageing Research Reviews* (open access) en de resultaten gepresenteerd bij AAIC 2021 in vorm van een poster.

Lothian Birth Cohort 1936. Een “levensloopbenadering” tot dementie preventie kan helpen om risicofactoren door het hele leven heen te identificeren. In deze studie hebben we onderzocht of mentaal actief zijn op verschillende momenten in het leven mogelijk als bescherming kan dienen voor het cognitief functioneren op latere leeftijd. In samenwerking met onderzoekers van de Universiteit van Edinburgh, werden gegevens van het Schots Lothian Birth Cohort 1936 (LBC1936) nader geanalyseerd. Het LBC1936 bestaat uit een groep mensen die allemaal geboren zijn in 1936 en voor wie informatie over leefstijlfactoren binnen verschillende periodes in het leven beschikbaar is. Op 70-jarige leeftijd zijn deze mensen dan cognitieve testen ondergaan, welke om de twee jaar werden herhaald. Door onze analyses hebben wij gevonden dat niet alleen actief zijn later in het leven, maar ook op 18, 40 en 60-jarige leeftijd in verband staan met beter cognitief functioneren later in het leven. Het manuscript van deze studie wordt binnenkort ingediend bij *Age and Ageing*.

MijnBreincoach. De bevindingen van bovengenoemde studies werden vervolgens toegepast in een bestaande eHealth tool, de “MijnBreincoach” app. Deze werd ontwikkeld door onderzoekers van het Alzheimer Centrum Limburg met als doel om hersengezondheid te bevorderen door gebruikers inzicht te geven in hun persoonlijk dementie risicoprofiel. De basis hiervoor vormen 12 veranderbare risicofactoren, samengevat in de “Lifestyle for BRAinhealth” (LIBRA) score. Na het invullen van een leefstijlvragenlijst, krijgen gebruikers te zien voor welke onderdelen er nog ruimte is voor verbetering. Vervolgens krijgen ze een dagelijkse notificatie in vorm van een “noot van de dag” die ze (digitaal) moeten “kraken”. In 2023 werd er in samenwerking met het IT-bedrijf Betawerk een nieuwe versie van MijnBreincoach ontwikkeld. Dit update bevatte onder andere ook de toevoeging van een apart module omtrent sociaal contact. De bevindingen van “Het Nieuwsgierige Brein” leverden hiervoor de nodige wetenschappelijk basis en inspiratie. In een “proof of principle” studie met 20 mensen uit de regio Limburg hebben wij vervolgens onderzocht of het gebruik van het dit nieuwe module daadwerkelijk geassocieerd is aan veranderingen in iemands sociale leefstijl. Hiervoor werden gebruikers gevraagd om vóór en na het gebruik van de module “sociaal contact” vragenlijsten omtrent hun sociale contacten in te vullen. We hebben gevonden dat met name de hoeveelheid contact met vrienden hoger was na het gebruik van module. Echter waren er geen verschillen omtrent gevoelens van eenzaamheid. De gebruikersvriendelijkheid van de module werd over het algemeen als hoog ervaren. De geüpdatete versie van MijnBreincoach inclusief het nieuwe module “sociaal contact” is gratis te downloaden via de appstore van uw toestel.



Figuur 3 – Screenshots van het MijnBreincoach interface.

In een notendop onderstrepen de bevindingen van “Het Nieuwsgierige Brein” het belang van een sociaal en mentaal actieve leefstijl. Bovendien wees het ook uit dat deze factoren van grote toegevoegde waarde kunnen zijn in interventies en initiatieven voor dementie risicoreductie. Alle studies maken deel uit van een proefschrift die op 18 maart werd ingediend bij de leescommissie.

Mentale veerkracht

Titel onderzoek:
Mentale veerkracht bij vroege tegenslag

Participanten:
prof. dr. Bart Rutten, dr. Sinan Guloksuz, dr. Lotta Pries, prof. dr. Therese van Amelsvoort, dr. Bochao Lin, dr. Laurence de Nijs e.a.

Doel onderzoek
Vergroten en verdiepen van kennis van de mechanismen die betrokken zijn bij mentale veerkracht en kwetsbaarheid. Dit is een observationeel onderzoek bij mensen naar gedrag, ervaringen mentaal gezondheid in relatie tot blootstelling aan stress en trauma en in relatie tot de biologie en nieuwe technologie. Tevens wordt een directe vertaling gemaakt naar en vanuit experimentele studies bij cel modellen, zodat naar nieuwe interventies gezocht kan worden. Deze studies zijn onderdeel van de innovatie-cirkel m.b.t. mentale vitaliteit bij ernstige tegenslagen en stress en hebben als doel om de hulpverlening en zorg te verbeteren en daarmee de mentale veerkracht van jongeren te versterken.

Wat is in de laatste periode gerealiseerd?
Allereerst hebben we belangrijke wetenschappelijke stappen voorwaarts gedaan om de impact van stressvolle gebeurtenissen doorheen het leven en van genetische achtergrond op de mentale en fysieke gezondheid te meten met gepersonaliseerde risicoscores, dus elk persoon heeft dan een risicoscore voor zijn/haar levensgebeurtenissen en voor zij/haar genetische achtergrond. Hiermee hebben we bewijs gevonden dat een vooral de ongunstige vroege omgeving (en niet zo zeer late omgevingsfactoren of genetische achtergrond) mensen gevoeliger maakt voor een negatieve mentale en lichamelijke respons op omgevingsstress. Deze bevindingen onderstrepen het belang van public-health benaderingen van modificeerbare gezondheidsrisico's in het vroege leven.

Daarnaast hebben we onderzoek gedaan naar de molecuulbiologische mechanismen die betrokken zijn bij de reactie op stressvolle levensgebeurtenissen. Hiermee hebben we minuscule onderdelen van het menselijke RNA in het bloed en in urine opgespoord. Deze RNA-deeltjes hebben een belangrijke rol in de regulatie van genexpressie, d.w.z. zij regelen hoeveel producten worden gemaakt van verschillende genen, en zij spelen hiermee een essentiële functie in de flexibiliteit van cellen en het aanpassingsvermogen om met bepaalde omgevingsfactoren om te gaan. Erg interessant hierbij is dat dit RNA in de hersenen kan worden aangemaakt maar detecteerbaar is in het bloed. Ons onderzoek heeft deze minuscule RNA-deeltjes afkomstig uit de hersenen maar detecteerbaar in het bloed gemeten bij mensen met post-traumatische stress stoornis (PTSS) en hen vergeleken met mensen die aan dezelfde trauma's zijn blootgesteld maar daarbij mentaal fit bleven. Een deel van deze bevindingen is gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift. In onze laboratoria hebben we verder een model gebouwd waarin menselijke hersencellen kunnen worden geproduceerd en daarna onderzocht. Deze hersencellen zijn geproduceerd uit menselijke stamcellen. We hebben het model verrijkt door stress-moleculen aan deze cellen te geven en daarbij zien we dat de hersencellen duidelijke veranderingen laten zien (zoals celdood, degeneratie en andere veranderingen). Dit is een eerste stap bij het nabootsen van de effecten van ernstige stress op de hersenen bij levende mensen, en kan op termijn leiden tot een modelsysteem waarop mogelijke nieuwe medicijnen of voedingsbestanddelen kunnen worden getest.

Bovengenoemde studies lopen momenteel door. Daarnaast is in 2022 een nieuw, groot Europees onderzoeksinitiatief. Samen met 17 andere academische groepen uit Europa hebben we namelijk in 2021 een grote subsidie aanvraag ingediend bij de Europese Unie. Het onderwerp is de mentale veerkracht van jongeren, en het project heet “YouthGEMs: Gene Environment interactions in Mental health trajectories of Youth”, en beschouwd jongeren als juwelen (Engels: “gems”), zie de website: <https://www.youth-gems.eu>. Het onderzoek is in juni 2022 gestart en had in oktober 2022 de kick-off meeting in Brussel (zie <https://www.maastrichtuniversity.nl/nl/nieuws/grootste-onderzoek-ooit-ten-behoeve-van-europese-jongeren-met-mentalegezondheidsproblemen>). De Universiteit Maastricht is penvoerder van dit project dat gedurende 5 jaar loopt, met Bart Rutten als coördinator en Sinan Guloksuz als vice coördinator van dit Europees consortium. De korte achtergrond van dit onderzoek is dat het bekend is dat de geestelijke gezondheid van jongeren zwaar wordt belast (in extra mate in de COVID periode), en dat dit een

levenslange impact heeft op de Europese burgers en samenlevingen. Alhoewel wel wordt aangenomen dat ziekte bij jonge mensen wordt bepaald door de wisselwerking tussen genetische, epigenetische en omgevingsrisico's die van invloed zijn tijdens ontwikkeling, is direct bewijs hiervoor echter schaars en de wetenschappelijke vooruitgang wordt betwist.

Strevend naar een significante vermindering van psychisch lijden en ziekte onder Europese jongeren zal het YouthGEMS project daarop voortbordurend in de komende 5-10 jaar de volgende doelstellingen gaan realiseren:

1. vorming van de 's werelds eerste, empirisch onderbouwde kennisbank m.b.t. van functionele biologische kennis van de zich ontwikkelende postnatale menselijke hersenen in directe relatie tot ontwikkelingstrajecten van mentale gezondheid en ziekte. Dit zal vervolgens resulteren in betere risicomarkers van ziekte en identificatie van de belangrijkste biologische processen (waarop interventie mogelijk zullen zijn),
2. realisatie (en validatie) van betrouwbare statistische modellen die de trajecten van mentale gezondheid, kwetsbaarheid en veerkracht kunnen voorspellen, en die bruikbare markers bij jongeren op leveren. Hiertoe zullen we kunstmatige intelligentie toepassen om zeer grote, data-rijke datasets van grote groepen van jongeren die vanaf hun geboorte tot aan hun 24 levensjaar zijn opgevolgd te analyseren, 38 Voortgangsrapportages onderzoeksprojecten 2022 Voortgangsrapportages onderzoeksprojecten 2022 39
3. levering van de eerste uitgebreide, gevalideerde wetenschappelijk-onderbouwde set van gedrags-, omgevings-, biologische en psychologisch-geïnformeerde instrumenten zodat een goede klinische beoordeling van de mentale status mogelijk wordt voor hulpzoekende jongeren in de leeftijd van 12-24 jaar, geharmoniseerd in Europese klinische omgevingen, en
4. oplevering van digitale (zelfhulp)-instrumenten voor jongeren en klinici om vroege (zelf)detectie, voorspelling en monitoring van psychische gezondheidstrajecten bij jongeren op relatief eenvoudige wijze te kunnen doen.

De uitvoering van dit onderzoek zal juist ook in Limburg (mede) gaan plaatsvinden en de resultaten en opgeleverde instrumenten en tools zullen kunnen worden gebruikt door professionals betrokken in de zorg voor Limburgse jongeren.

Prof. dr. B. Rutten, hoofd van de afdeling Psychiatrie van het Maastricht UMC+ en coördinator van het Europese Youth-GEMS consortium:

"In de komende 5-10 jaar zullen we de bevindingen uit ons onderzoek kunnen gaan inzetten om de hulpverlening en zorg voor jongeren met tegenslagen en mentale kwetsbaarheid te verbeteren en hen te ondersteunen om hun veerkracht zelf te versterken."

Wat zijn de plannen voor de komende periode?

Het YouthGEMS project zit in een stroomversnelling. Verschillende werkpakketten binnen het project hebben al eerste resultaten. Bovenal zijn momenteel alle voorbereidingen getroffen om in 2024 te starten om de jongeren in de regio Zuid-Limburg aan de studie mee te laten gaan doen.

@ease

Participanten:

dr. S. Leijdesdorff en prof. dr. T. van Amelsvoort

Wat is @ease?

Bij @ease richten we ons op jongeren tussen 12 en 25 jaar die behoefte hebben aan een luisterend oor. Via een gesprek met leeftijdsgenoten kunnen vragen en zorgen besproken worden: altijd gratis, anoniem als jongeren dat willen en zo laagdrempelig mogelijk. Daarmee zetten we in op preventie van psychische en sociale problemen bij jongeren. Jongeren kunnen in 2023 terecht in Maastricht, Amsterdam, Heerlen, Rotterdam, Groningen, Leiden, Leeuwarden, Zwolle en Haarlem. Naast de gesprekken op locatie heeft @ease een chatfaciliteit, zodat jongeren ook online een 'luisterend oor' vinden. Wetenschappelijk onderzoek is een vast onderdeel van de @ease methodiek.



www.youth-gems.eu



“ It's all about working together as a team....



Bij @ease behandelen we niet. We luisteren naar jongeren en kunnen in overleg gebruikmaken van een kortdurende oplossingsgerichte werkwijze (in tegenstelling tot probleemgerichte of klachtgerichte therapie) om samen met jongeren te werken aan hun problemen. Jongeren bepalen zelf wanneer zij in het @ease centrum langs willen komen en hoeveel tijd er tussen hun bezoeken zit. Er is geen maximum aantal contacten. Een jongere die al in zorg is (geweest) kan blijven langskomen voor gesprekken. Lotgenotencontact kan spontaan ontstaan in de @ease centra waar jongeren elkaar treffen en spreken. Indien de psychische klachten complexer zijn, vormt @ease een brugfunctie naar instanties in de omgeving. Op www.ease.nl is meer informatie te vinden.

Visie & Missie

Visie: Wij vinden dat geen enkele jongere met zijn zorgen rond moet blijven lopen. Wij geloven in de kracht van peer support. Praten helpt.

Missie: Wij willen dat alle jongeren tussen 12-25 jaar gratis en anoniem toegang moeten hebben tot een luisterend oor, advies en mogelijkheid tot acute doorgeleiding naar specialistische hulpverlening.

Wetenschappelijk onderzoek en resultaten

Om ons werk binnen @ease te evalueren en te verbeteren is wetenschappelijk onderzoek een vast onderdeel van @ease. Jongeren die @ease bezoeken worden gevraagd om aan het einde van hun gesprek(ken) een korte anonieme vragenlijst op een iPad invullen. Veruit de meeste jongeren werken hieraan mee. Hier zijn we erg blij mee omdat het ons inzicht geeft in de @ease bezoekers en hun situatie, waardoor wij nog beter kunnen aansluiten op hun behoeftes. De @ease-vragenlijst is samengesteld uit drie wetenschappelijk gevalideerde korte vragenlijsten gericht op psychosociaal functioneren, sociaal functioneren en kwaliteit van leven (respectievelijk de CORE-10, de SOFAS en de EQ-5D-5L) aangevuld met vragen die wij belangrijk vinden.

Wat weten we van onze bezoekers?

Per 31/12/2023 zijn er in totaal 1767 (eind 2022 was dit 1346) gesprekken geregistreerd. De gemiddelde leeftijd van de jongeren is 20,5 jaar, 61,79% is vrouw. 39,25% is geboren in het buitenland en alle continenten zijn vertegenwoordigd. 70,50% doet een opleiding, 11,51% heeft geen werk en volgt geen opleiding.

De meeste jongeren willen praten over hoe ze zich voelen, sommige jongeren komen voor advies of willen hulp bij een doorverwijzing naar zorg. De mate van psychosociale stress werd gemeten door middel van de CORE-10. Dit is een vragenlijst met 10 stellingen die door de jongere zelf worden ingevuld. De CORE-10 meet psychische problemen zoals angst, depressie, trauma's, maar ook lichamelijke problemen, het steunsysteem, sociale omgang, algemeen functioneren en risicogedrag. De gemiddelde CORE-10-score bij @ease is matig tot ernstig. Ook het sociaal functioneren, gemeten met de SOFAS, en de kwaliteit van leven, gemeten met de EQ-5D-5L laten zien dat de problemen van @ease bezoekers nog niet escaleren, maar dat zij hier wel al duidelijk hinder van ondervinden in hun dagelijks leven.

Van de jongeren geeft 1/3 aan ten minste één ouder met een psychische stoornis te hebben. Deze groep jongeren heeft door een mogelijke genetische belasting en een mogelijk verstoorde opgroeicontext een verhoogde kans (tot wel 50%) om zelf psychische problemen te ontwikkelen. Daarmee is deze groep zeer belangrijk voor preventie, vroege detectie en interventie van psychische problemen. We zijn blij deze jongeren al bij @ease te zien, en willen onderzoeken hoe we nog beter kunnen aansluiten bij hun behoeftes. Van de @ease bezoekers had 27,30% gedachten aan zelfdoding, en 7,99% had specifieke plannen gemaakt over hoe zij een einde aan hun leven zouden maken. Dit geeft aan hoe belangrijk het is om er voor deze jongeren te zijn, en om zelfdoding in ieder gesprek bespreekbaar te maken.

Jongeren zijn tevreden tot zeer tevreden met @ease. Dit blijkt ook uit de verdiepende interviews die gevoerd zijn met jongeren die @ease bezochten. Zij ervaren @ease als laagdrempelig en waarderen met name de ontspannen sfeer, het contact met leeftijdsgenoten, het feit dat er geen wachtlijsten zijn en dat je zonder verwijzing terecht kunt.

Wetenschappelijke disseminatie

In 2021 rondde dr. Sophie Leijdesdorff haar proefschrift, getiteld *"Ain't no mountain high enough: how to improve access to youth mental health care"* af. Leijdesdorff zette haar onderzoek bij de vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie (Universiteit Maastricht) en @ease in 2022 voort als Universitair Docent. Gedurende de verslagperiode werd een aantal wetenschappelijke artikelen gepubliceerd, waaronder een beschrijving van de @ease werkwijze en haar bezoekers: *"Who is @ease? Visitors' characteristics and working method of professionally supported peer-to-peer youth walk-in centres, anonymous and free of charge"*. Ook publiceerde het toonaangevende en high-impact journal 'World Psychiatry' een commentaar van Van Amelsvoort en Leijdesdorff over het belang van peer-support. Daarnaast werden de voorbereidingen getroffen voor wetenschappelijk onderzoek naar de samenwerking tussen @ease en eerstelijnszorg. ZonMw subsidieert dit project waarin onderzocht zal worden op welke manier peer-support binnen @ease optimaal kan aansluiten op de zorg voor jongeren met mentale problemen binnen huisartsenparktijken. Doel is het aansluiten bij de behoeftes van deze jongeren en tegelijkertijd de eerstelijnszorg ondersteunen en ontlasten.

Sinds 2022 is Anouk Boonstra begonnen als promovenda binnen Maastricht University. Onder begeleiding van Van Amelsvoort en Leijdesdorff geeft zij het kwantitatieve onderzoek binnen @ease een nieuwe impuls. In 2023 zal Boonstra zich o.a. richten op het onderzoeken van de effectiviteit van de @ease werkwijze door te analyseren hoe het met jongeren gaat na meerdere bezoeken aan @ease-centra. Informatie over de lopende onderzoeken kan worden gelezen in een protocol-artikel dat in 2023 is gepubliceerd, genaamd: *"@ease peer-to-peer youth walk-in centres in The Netherlands: A protocol for evaluating longitudinal outcomes, follow-up results and cost-of-illness"*. In 2023 is eveneens de eerste @ease uitkomstenevaluatie ingediend bij een wetenschappelijk tijdschrift, welke is geaccepteerd voor publicatie en zal volgen in 2024. Door de groei is er inmiddels een @ease onderzoek consortium opgericht waarin een wetenschapper vanuit iedere locatie aanwezig is. Verder wordt er gewerkt aan de follow-up evaluaties die @ease bezoekers, bij toestemming via mail/Whatsapp ontvangen 3, 6 en 12 maanden na hun laatste @ease-bezoek.

Wat is in de verslagperiode gerealiseerd?

Op steeds meer plekken in Nederland zijn de inloopcentra van @ease te vinden: in een verzamelgebouw van jongerenorganisaties, in een kledingwinkel, in de bieb, soms midden in de woonwijk of juist in het centrum van de stad. In 2023 openden we nieuwe @ease locaties in Zwolle en Haarlem. Bij de verschillende inlooplocaties werden in 2023 ruim 421 face-to-face gesprekken met jongeren gevoerd. Ook de openingstijden van de @ease chat werden uitgebreid; jongeren konden van maandag t/m vrijdag tijdens openingstijden (en op woensdag tot 20.30 uur) online praten met @ease (ruim 2145 chatgesprekken in 2023). Een stevig vangnet bouwen voor jongeren doen we samen. Dus met jongeren die zélf aangeven hoe mentale zorg eruit moet zien. Met hun ouders, docenten en zorgprofessionals die dagelijks voor begeleiding of ondersteuning zorgen. Met wetenschappers die onderzoeken wat werkt en wat niet. En ook samen met andere organisaties die zich hard maken voor jongeren met psychosociale klachten. In 2022 werd door verschillende jongerenhulp-organisaties een zogenaamde *Alliantie Laagdrempelige Inloophmogelijkheden Mentale Gezondheid Jongeren* opgericht. Het bundelen van kennis en energie stond en staat daarin centraal om uiteindelijk toe te kunnen werken naar een landelijk dekkend netwerk van inloophmogelijkheden voor jongeren. Staatssecretaris Maarten van Ooijen (VWS) zette begin 2023 zijn handtekening onder het zogenaamde 100-huizen plan waar @ease medeontwerper van is.

Op de @ease locatie Maastricht startte een klein kernteam van vrijwilligers en professionals met de organisatie en ontwikkeling van laagdrempelige activiteiten voor jongeren. Door de organisatie van deze activiteiten willen we jongeren tussen 12-25 jaar laagdrempelig samenbrengen, sociale contacten bevorderen, sociaal isolement verminderen, jongeren weerbaarder maken en jongeren zichzelf laten zijn in een veilige, warme omgeving. Jongeren worden gemotiveerd en gestimuleerd om ook activiteiten te organiseren of te bedenken. Een greep uit ons aanbod: samen koken en eten, spellenavond, filmavond, yoga, creatieve workshops, thema -en gespreksavonden, samen sporten of wandelen... Meer dan 800 jongeren vonden in 2023 op deze manier hun weg naar @ease.

Ze weten ons door het bijwonen van de activiteiten ook te vinden wanneer ze behoefte hebben aan een luisterend oor. Maar ook omgekeerd: tijdens de @ease gesprekken nodigen we jongeren uit om deel te nemen aan onze activiteiten, wanneer we merken dat ze hier behoefte aan hebben!

Ook in 2024 willen we onze Activit-ease continueren. We willen onze focus verleggen naar de groep 12 tot 18-jarigen. We merken dat deze doelgroep het nog steeds een beetje “eng” vindt om naar @ease te komen. Ook de overige @ease locaties gaan in 2024 investeren in de organisatie van deze laagdrempelige activiteiten.

Tenslotte zien we onze vrijwilligers en professionals op regelmatige basis outreachend aan de slag gaan in wijken en op middelbare scholen. Een mooi voorbeeld hiervan is onze aanwezigheid op de reanimatie-estafette op het Bernard Lievegoedcollege, waar we met jongeren in gesprek gingen over de emotionele aspecten van het uitvoeren van een reanimatie.

Output/disseminatie

Een speerpunt binnen @ease is om de opgedane (wetenschappelijke) kennis en ervaring lokaal ook te delen. Via (wetenschappelijke) artikelen, lezingen, interviews en workshops informeren we een breed publiek. In 2023 deden we dat o.a. via: Jeugd in Onderzoek, 21 september 2023, 's Hertogenbosch, georganiseerd door TNO, ZonMw, Nederlands Centrum Jeugdgezondheid, Nederlands Jeugdinstituut, het Nationaal Regieorgaan Onderwijsonderzoek, Kenniscentrum Kinder- en Jeugdpsychiatrie en Kenniscentrum LVB; in Hecht Magazine, mei 2023, getiteld “Samen laagdrempelig jongeren ondersteunen”, World Psychiatric Congress, Wenen, September 23, BRO, jongeren congres Antwerpen februari 2023, lezing Europees Transitiecongres Rotterdam, September 2023, lezing IEPA Lausanne, juli 2023

Toekomstplannen

Uiteraard willen we @ease steeds blijven toespitsen op de behoeften van jongeren. Ook willen we dat nog meer jongeren @ease weten te vinden én gemakkelijk kunnen binnenlopen wanneer ze iemand nodig hebben om mee te praten. Begin 2024 zal @ease Eindhoven starten, gevolgd door @ease Roermond in voorjaar 2024. Verder worden op verschillende andere plekken in Nederland de eerste stappen gezet naar een nieuwe @ease locatie door enthousiaste lokale kartrekkers. Tenslotte is het blijvend realiseren van bestendigheid in de (landelijke) financiering van @ease een essentiële stap in 2024.



“Stichting @ease onderscheidt zich in het zorglandschap, doordat zij de enige partij is die fysieke inloopvoorzieningen biedt op basis van peer-to-peer-support met directe mogelijkheid tot professionele opschaling indien dat nodig is. Als enige partij in Nederland heeft @ease de koppeling met doorlopend wetenschappelijk onderzoek verankerd in de methodiek. Op internationaal vlak is @ease daarmee de gesprekspartner binnen het Headspace-netwerk en de aangesloten International Youth Mental Health Association (www.iaymh.org) en de Mental Health Coalition van de World Health Organisation (WHO) waarbij onze peer-to-peer-support methodiek in toenemende mate erkend wordt.” Prof. dr. Thérèse van Amelsvoort, Hoogleraar Transitiepsychiatrie Maastricht UMC+ en mede-initiatiefnemer @ease.

Diepe hersenstimulatie

Onderzoeksteam:

prof. dr. Jeroen Vermeulen, kinderneuroloog (hoofdonderzoeker)

dr. Linda Ackermans, neurochirurg

dr. Tjeerd Boonstra, bewegingswetenschapper

dr. Yvonne Janssen-Potten, bewegingswetenschapper

drs. Brian Martens arts-assistent onderzoeker

dr. Kenneth Meijer, bewegingswetenschapper

dr. Leto Peel, computerwetenschapper

Maryline Harik, MSc, (promovendus financiering Haptic Master project via HFL)

Inleiding:

Dystonie is een ernstige bewegingsstoornis waardoor kinderen minder goed hun bewegingen kunnen sturen. Hierdoor ondervinden zij in het dagelijks leven vele problemen met gewone zaken van schoolwerk tot aan- en uitkleden. We onderscheiden twee oorzaken voor dystonie: 1) erfelijke vormen waarbij een genetische afwijkingen leidt tot verstoring van bewegingen van en armen en benen (meestal tweezijdig) en 2) cerebrale parese waarbij een hersenbeschadiging ten grondslag ligt aan de bewegingsstoornis aan armen of benen (een of tweezijdig). Helaas is de behandeling met geneesmiddelen vaak niet afdoende en wordt gekeken naar alternatieven zoals diepe hersenstimulatie. Helaas blijkt ook diepe hersenstimulatie met de huidige techniek vaak niet effectief.

Inbedding van het onderzoek

Het onderzoek is ingebed binnen de afdeling neurologie van het Maastricht UMC+ en de school of Mental Health and Neuroscience (MHeNS van Universiteit Maastricht). Mariline Harik is aangesteld als promovendus op dit project. Het betreft een samenwerkingsproject met dr. Tjeerd Boonstra (Faculty of Psychology and Neuroscience) dr. Kenneth Meijer, Faculty of Health Medicine and Life Sciences, afdeling bewegingswetenschappen), Yvonne Janssen-Potten (Adelante revalidatie) dr. Linda Ackermans, neurochirurg en dr. Leto Peel (Data Analytics and Digitalisation, School of Business and Economics). De PhD kandidaat volgt hier een opleidingstraject in het kader van haar promotie onderzoek (de voortgang wordt geregistreerd in PhD track). Er is nog weinig bekend over de exacte aansturing tussen de hersenen en de spieren in kinderen met dystonie. Om dit beter in kaart te brengen, met uiteindelijk doel om betere keuzes in selectie van therapie te maken, zijn we in september 2020 de samenwerking aangegaan met Tjeerd Boonstra, associate professor aan de faculteit Psychologie en Neurowetenschappen (FPN) Universiteit Maastricht. We onderzoeken de relatie tussen hersenactiviteit en spieractiviteit tijdens bewegingen van de arm. Bij kinderen met dystonie zijn de bewegingen verstoord en mogelijk ook reacties op verstoringen minder goed. Om verstoringen te krijgen maken wij gebruik van een robot, de Haptic Master.

Voortgang in 2023

Haptic master studies

In het afgelopen jaar hebben we studies gedaan met de Haptic Master waarbij we kijken naar de samenwerking tussen hersenen en spieren. Deze eerste studies hebben wij bij gezonde volwassenen gedaan. Tijdens deze studies zijn we aangelopen tegen technische problemen, zoals verminderde signalen van EMG of EEG om uiteenlopende redenen. Wij hebben data verzameld van 12 personen met Haptic Master; 5 personen met Haptic Master en EMG en 10 personen met Haptic Master en EMG en EEG. Tijdens de experimenten wordt tijdens de beweging (naar een specifiek doel) door de robot een andere beweging ingezet (haptische interventie). We kijken nu wat het effect van de interventie op de plasticiteit van de hersenen door een aantal keren dezelfde verstoring te geven. We kijken dus of en hoe hersenen leren. In het najaar van 2024 zullen we deze gegevens in een wetenschappelijk artikel weergeven.

Helaas hebben we 2023 enkele maanden geen experimenten met de Haptic Master kunnen doen. De reden hiervoor was dat de Haptic Master handelingen uit zichzelf leek te doen waardoor de onderzoekscommissie van FPN het gebruik van de Haptic Master tijdelijk niet veilig achtte. Wij hebben toen met het onderzoeksteam samen gezeten om een alternatieve methode zonder de Haptic Master te maken. Hiervoor hebben we ons standaard lichamelijk onderzoek in het bewegingslaboratorium van kinderen met dystonie uitgebreid met EMG. Hierdoor krijgen we in ieder geval data van deze patiënten groep. Intussen zijn de problemen met de Haptic Master wel opgelost en mag het apparaat gebruikt worden

in experimentele onderzoeken. Bij een test met een van de patiëntjes is wel gebleken dat onze opzet te intensief is. Ze worden te moe waardoor betrouwbare metingen niet meer mogelijk zijn en dat we voor de patiëntjes de duur van de proeven sterk moeten verkorten.

Literatuuronderzoek

In 2023 heeft de promovendus een uitgebreide systematische analyse van de literatuur gemaakt. Bij dit onderzoek is gebleken dat er weinig overeenstemming internationaal over de gebruikte technieken is. Ons advies is dus ook standaardisering van dergelijk onderzoek, om data van verschillende groepen goed te kunnen vergelijken en in het meest gunstige geval te kunnen samenvoegen. Dit review zullen we in de komende maanden submitten. Dit review is ook een vereiste voor de verdere METC aanvraag bij de kinderen. Dit als voorbereiding op het analyseren van de data bij gezonde proefpersonen en de kinderen met dystonie.

Plan voor 2024-2025

In het komende jaar gaan we het protocol voor kinderen met dystonie verder uit testen. De eerste testen laten zien dat het huidige protocol voor de Haptic Master te intensief is. Om deze reden moet het protocol voor kinderen iets aangepast worden. Marilyne Harik heeft van 27-5-2024 tot 31-5-2024 op de Radboud universiteit de cursus “advanced EEG/MEG toolkit” cursus gevolgd om de data optimaal te kunnen analyseren. Verder kijken we naar effectiviteit van deze diepe hersenstimulatie en wordt middels onderzoek gemeten met 1. De kwaliteit van leven 2. De persoonlijke behandel doelen en 3. De motorische symptomen en niet-motorische symptomen (cognitie en gedrag) en dit in relatie tot de positie van de electrode van de diepe hersenstimulatie (zogenaamde sweet spot analyse). Dit gebeurt door middel van een multidisciplinaire evaluatie voor en 6 en 12 maanden na de operatie. In het project van Marilyne Harik worden grote hoeveelheden data verzameld. Deze grote hoeveelheden data bieden mogelijkheden voor analyse met behulp van neuronale modellen. Om die reden hebben we samenwerking gezocht met dr. L. Peel (hij heeft in 2022 een VIDI subsidie gekregen). Hij is leider van een groep die onderzoek doet naar het maken van modellen. Dit onderzoek kan ons helpen om ook in het project van Marilyne Harik de data (nog) beter te begrijpen.

In het kader van onderzoek voor bewegingsstoornissen wordt uitgebreider onderzoek verricht

Diepe hersenstimulatie: retrospectief onderzoek. De afgelopen tien jaren hebben enkele kinderen met dystonie in het Maastricht UMC+ hersenchirurgie ondergaan. In kader van reguliere therapie zijn van deze kinderen vooraf en nadien de hersenoperatie bewegingsanalyses verricht. Medio 2021 zijn wij, samen met de afdeling Neurochirurgie, begonnen dit retrospectief te analyseren om een indruk te krijgen of de locatie van de diepe hersenstimulatie correleert met een beter effect. Alle bewegingsanalyses en MRI-beelden zijn gemaakt, de scores zijn bekend. Helaas heeft de berekening van de positionering van de diepe hersenstimulatie vertraging opgelopen en is het nu de planning om dit in september-december 2024 af te ronden in samenwerking met dr. Linda Ackermans (neurochirurg).

Lange-termijn effecten van intrathecale Baclofen: retrospectief onderzoek

In 2022 hebben we samen met een student Geneeskunde, gekeken naar de lange-termijn effecten van intrathecale Baclofen behandeling in kinderen met spastische cerebrale parese. Hierbij hebben we een volledig overzicht gekregen van de effecten van behandeling bij een lange follow-up termijn (> 15 jaar na implantatie). Dit geeft ons inzicht hoe de behandeling op lange termijn wordt ervaren maar ook hoe en of doelen van de behandeling bij deze inmiddels volwassen patiënten zijn veranderd. Deze publicatie is nu klaar en is gezonden ter beoordeling (en publicatie).

Choreathetose en dyskinesie: samenwerking KU Leuven

In de spreekkamer is het bij kinderen met dystonie en/of choreathetose vaak moeilijk om de bewegingen goed in kaart te brengen. Dit wordt huidig beoordeeld op basis van ervaring. Vanuit de KU Leuven is een onderzoek gestart, waarbij deze bewegingen met kleine sensoren en 3D-analyse in kaart worden gebracht. Zo kunnen we afwijkende bewegingen beter kwantificeren met als doel de therapie beter te selecteren en evalueren. In 2021 hebben we goedkeuring gekregen van de Raad van Bestuur om mee te doen aan deze studie. De eerste resultaten zijn bekend en laten vooral een sterke variatie zien aan de distale extremiteiten. Deze variatie is veel groter dan bij de gezonde proefpersonen. Deze bevindingen geven ons meer richting waar we onze therapieën op kunnen richten.

Publicaties

Bonouvrié LA, Haberfehlner H, Becher JG, Vles JSH, Vermeulen RJ, Buizer AI; IDYS Study Group. Attainment of personal goals in the first year of intrathecal baclofen treatment in dyskinetic cerebral palsy: a prospective cohort study. Disabil Rehabil. 2023 Apr;45(8):1315-1322. doi: 10.1080/09638288.2022.2057600. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35387541.

Vanmechelen I, Desloovere K, Haberfehlner H, Martens B, Vermeulen JR, Buizer AI, Aerts JM, Feys H, Monbaliu E. Altered upper limb kinematics in individuals with dyskinetic cerebral palsy in comparison with typically developing peers - A statistical parametric mapping study. Gait Posture. 2024 Jan; 107:141-151. doi: 10.1016/j.gaitpost.2023.06.010. Epub 2023 Jun 17. PMID: 37344269.

R. Jeroen Vermeulen
Juni 2024

Neonatologie

Titel van het onderzoek

Een kwetsbaar begin van vroeggeborenen

Participanten

Dr. Tim Wolfs (Hoofd laboratorium kindergeneeskunde, Maastricht UMC+), Prof. dr. Gertjan Driessen (Hoofd kindergeneeskunde, Maastricht UMC+), Dr. Daan Ophelders (kindergeneeskunde, Maastricht UMC+), Dr. Matthias Hütten (kindergeneeskunde, Maastricht UMC+) en Dr. Reint Jellema (kindergeneeskunde, Maastricht UMC+).

Doel van het onderzoek

Vroeggeboorte en schadelijke events rondom de zwangerschap zoals een infectie van het vruchtwater en zuurstofgebrek van de baby kunnen leiden tot schade en verstoring van de orgaanontwikkeling. Met een slechte start van het leven van een pasgeborene tot gevolg.

Hierdoor lopen deze kinderen, na de geboorte maar ook op volwassen leeftijd, groot risico op verschillende ziekten.

Ook na de geboorte worden kinderen met een slechte start blootgesteld aan schadelijke events, o.a. door toediening van extra zuurstof of kunstmatige beademing.

Helaas zijn aan deze behandeling risico's verbonden zoals het veroorzaken van verdere weefselschade.

Momenteel zijn er geen behandelingen beschikbaar die de orgaanontwikkeling bij deze kwetsbare kinderen kunnen bevorderen om daarmee de kans op ziekten na geboorte te verkleinen.

Om de gevolgen van complicaties rondom de zwangerschap te bestuderen, maken wij in het laboratorium gebruik van unieke onderzoeksmodellen.

In dit onderzoek willen wij onderzoeken of de toediening van humane stamcellen, factoren afkomstig van stamcellen of voedingsinterventies kunnen bijdragen aan een betere start van het leven.

Verder beogen we complicaties rondom de zwangerschap zo vroeg als mogelijk op te sporen om hier iets aan te doen.

Wat is er in de laatste periode gerealiseerd

Ons eerder onderzoek laat zien dat voedingsinterventies en stamceltherapie veelbelovende behandelingen zijn bij deze kwetsbare neonaten. Om dit onderzoek verder uit te werken hebben we het afgelopen jaar nieuwe onderzoeksmodellen inclusief een longitudinaal preklinisch model verder door ontwikkeld in het laboratorium. In deze modellen hebben we onder andere aangetoond dat de nadelige effecten van complicaties rond vroeggeboorte elkaar versterken met verminderde functie van organen tot gevolg. Belangrijk hierbij is dat de gevolgen van deze slechte start rondom de geboorte zichtbaar bleven tot volwassen leeftijd. Stamcel therapie bleek in staat een deel van deze pathologische veranderingen in oa de longen en de hersenen te voorkomen of te herstellen. Hierbij viel het op dat het aantal stamcelbehandelingen de farmacologische effecten bepaalt; een enkele stamcelbehandeling, ofwel voor of na geboorte had een evenredig gunstig effect op de ontsteking van organen waaronder de longen. Herhaalde stamcel toediening bevorderde met name regeneratie van weefsel. Zeer interessant hierbij is het gegeven dat voorkoming van longschade en verbetering van longfunctie na een enkele of herhaalde stamcelbehandeling vergelijkbaar is. Tevens hebben we belangrijke vooruitgang geboekt met de identificatie van biomarkers die een vruchtwaterinfectie kunnen voorspellen door het starten van een klinische trial.

De resultaten van een interim analyse van deze studie worden in juli verwacht

Wat zijn de plannen voor de komende periode

Op dit moment zijn we druk bezig om het aantal toepassingen voor met name stamceltherapie verder uit te breiden. Tevens willen we belangrijke stappen maken om de behandel-effecten van deze stamcellen verder te vergroten, onder meer door stamcel therapie te onderzoeken in de aan of afwezigheid van lichaamskoeling.

Dit onderzoek wordt de komende periode vertaald in een 1^e klinische studie die deze kwetsbare kinderen via beter functionerende organen een beter perspectief moet bieden.

Komend jaar wordt een klinische biomarker studie (VOC-profiel in uitademingslucht) afgerond.

Om ons voedingsonderzoek verder vorm te geven willen wij een geselecteerde set aan moedermelk componenten testen in geavanceerde celsystemen en pre-klinische modellen.

Quote van de onderzoeker

'Markers die zo vroeg mogelijk een slechte start van het kind in het leven kunnen voorspellen zijn essentieel voor een behandeling op maat in het latere leven'

Dr. Tim Wolfs

ASTMA Ademtest

Titel van het onderzoek

Ademonderzoek, besnuffelen uitademingslucht maakt vroege diagnose astma mogelijk.

Participanten

Prof. dr. Edward Dompeling (kinderlongarts, Maastricht UMC+), Prof. dr. Onno van Schayck (huisartsgeneeskunde, Maastricht UMC+), Dr. Rijn Jobsis (kinderlongarts, Maastricht UMC+), Dr. M. Bannier (kinderlongarts, Maastricht UMC+), Dr. Agnieszka Smolinska (Assistant Professor Toxicologie, Maastricht University), Drs. Sophie Kienhorst (kinderarts-onderzoeker), Drs. Moniek van Aarle (arts-onderzoeker) en mevrouw Karen Groot (onderzoeksverpleegkundige afdeling kinderlongziekten, Maastricht UMC+).

Doel van het onderzoek

Maar liefst 40% van alle jonge kinderen (< 6 jaar) heeft last van astmaklachten zoals benauwdheid, een zaghede/ piepende ademhaling en hoesten. Het betreft zo'n 360.000 kinderen in Nederland, circa 15 miljoen kinderen in de EU. Het merendeel van deze kinderen heeft voorbijgaande luchtwegklachten veroorzaakt door bijvoorbeeld een virusinfectie en is klachtenvrij bij 6 jaar. Een derde van de kinderen heeft wel aanhoudende luchtwegklachten die wijzen op astma. Met de huidige diagnostische methoden is het niet mogelijk om astma op jonge leeftijd vast te stellen. Dit leidt tot veel onderbehandeling van kinderen met astma en overbehandeling van jonge kinderen die over de klachten heengroeien. De afgelopen 5-10 jaar hebben wij met behulp van o.a. het kinderonderzoeksfonds Limburg en het Longfonds een ademtest ontwikkeld voor vroegdiagnostiek van astma. Hierdoor kan onder- en overbehandeling voorkomen worden.

Onderbehandeling van astma op jonge leeftijd kan leiden tot slechte kwaliteit van leven, toename van klachten, longaanvallen, SEH bezoeken/ziekenhuisopnames, minder longfunctie, en littekens in de luchtwegen ('airway remodeling'). Een vroege astmadiagnose verbetert de behandeling van jonge kinderen met luchtwegklachten. Het voorkomt overbehandeling en bijwerkingen bij kinderen met voorbijgaande klachten. Daarnaast voorkomt het onderbehandeling van kinderen met astma door minder astma aanvallen, een betere astmacontrole en minder ziekenhuisopnames.

Jaarlijkse Voortgangsrapportage

Het afgelopen jaar heeft ons onderzoeksteam significante vooruitgang geboekt in de ADEM2 studie en de ontwikkeling van de ademtest, wat onze stappen dichtert bij de realisatie van onze doelstellingen brengt. Hieronder volgt een overzicht van onze belangrijkste prestaties en plannen voor de toekomst. We hebben een belangrijke mijlpaal bereikt met de volledige inclusie van 300 kinderen in de ADEM2 studie, waaronder 220 kinderen met klachten van wheezing/piepen en 80 gezonde kinderen. Deze groep zal tot een leeftijd van zes jaar worden gevolgd, waarmee we een solide basis leggen voor lange termijn observaties en -analyses. Middels doeltreffende sociale mediacampagnes hebben we onze inclusiedoelen met betrekking tot de gezonde controles weten te bereiken. Veel ouders met een familielid/kennis met astma voelde zich geroepen om bij te dragen aan dit belangrijke onderzoek. Dit benadrukt de bereidheid van het publiek om bij te dragen aan wetenschappelijk onderzoek. Een cross-sectionele deelstudie heeft veelbelovende resultaten opgeleverd, waaruit blijkt dat SIFT-MS en GC-MS technieken vergelijkbaar effectief kunnen zijn in het diagnosticeren van astma bij kinderen. De laatste analyses, die zich richten op de gecombineerde invloed van beide technieken, zijn in volle gang, met als doel dit jaar een publicatie te realiseren.

Daarnaast heeft ons onderzoek naar de ademtest voor astma met sensoren recent een patent opgeleverd. Met het IMDI-projectteam zijn we de fase 2 ingegaan, waarbij we de mogelijkheden verkennen om de ademtest verder naar de kliniek te brengen. Het uiteindelijke doel blijft om een handzame ademtest te ontwikkelen voor een vroege diagnose van astma bij jonge kinderen, evenals de uitbreiding naar de diagnose van andere longziekten. Arts-onderzoeker Moniek van Aarle merkte op: "Op het moment dat je de waarschijnlijkheidsdiagnose op jonge leeftijd al kan delen, zorgt dit direct voor meer zekerheid en rust bij ouders." Deze opmerking onderstreept het potentieel van onze ademtest om een significante impact te hebben op de levens van gezinnen die te maken hebben met de angst en onzekerheid van astmadiagnose bij kinderen.

