

Deltagerinformation om deltagelse i et videnskabeligt forsøg

Forskningsprojektets titel:

Dynamisk kortlægning af hjernens struktur og funktion ved Levodopa-inducerede dyskinesier ved Parkinsons sygdom

Original titel: Dynamic brain mapping of the functional effects of levodopa on multiple cortex-basal ganglia circuits in Parkinson's Disease

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der udføres på MR-Forskningssektionen, Hvidovre Hospital og Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital. Forsøgsansvarlig er Hartwig Siebner, professor. Kontaktperson er Birgitte Thomsen, læge, ph.d.-studerende.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt. Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen. Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage.

Baggrund og formål med forsøget

Parkinsons sygdom og levodopa-inducerede dyskinesier

Parkinsons sygdom (PS) er en hjernesygdom karakteriseret af et tab af hjerneceller, hvilket medfører forstyrrelser i evnen til at udføre almindelige bevægelser. Tabet af hjerneceller kan i sygdommens begyndelse føre til ændringer af søvn, lugtesans og tarmfunktion, men hos de fleste stilles diagnosen først, når der indtræder forstyrrelser i hjernens evne til at styre bevægelser; typisk ses langsomme bevægelser, stivhed og rystelser i ben og arme. Størstedelen af symptomerne kan forklares ved et tab af de hjerneceller, der producerer signalstoffet dopamin, og behandlingen af PS sigter derfor mod at erstatte det manglende dopamin med f.eks. levodopa. Desværre medfører langvarig behandling med parkinsonmedicin bl.a. levodopa, at de fleste patienter udvikler levodopa-inducerede dyskinesier (LID), som er ufrivillige, vridende og rykvise bevægelser. Disse kan være til stor gene for patienterne. I dag vides meget lidt om hvorfor denne bivirkning opstår. Formentlig skyldes det direkte medicinen men også kompensatoriske forandringer som sker ved PS. Udover dopaminsystemet spiller andre områder i hjernen også en rolle for udviklingen i PS og senere udviklingen af LID. Blandt andre menes andre neurotransmittersystemer f.eks. noradrenalin systemet at være involveret i ikke-motoriske symptomer ved PS og et netværk mellem de dybe kerner og hjernebarken menes at være vigtigt for mange aspekter ved PS og LID.

Formålet med dette forsøg er, at kortlægge ændringer i hjernens struktur og funktion ved PS og LID og undersøge, hvilken rolle ændringerne spiller i symptombilledet. En kortlægning af de enkelte hjerneområders rolle i symptombilledet kan danne grundlag for fremtidig forskning og udvikling af nye behandlinger.

Metoder

For at kortlægge ændringer i hjernen forårsaget af PS og LID, vil vi undersøge PS patienter med og uden LID samt raske forsøgspersoner i samme aldersgruppe med MR-skanninger, EEG, PET, neurologisk undersøgelse og neuropsykologiske tests. Ændringer i hjernens struktur kortlægges ved at sammenligne billeder fra MR-skanninger af anatomiske forhold. Hjerneområders funktion kortlægges ved hjælp af billeder fra funktionelle MR-skanninger og EEG-målinger. Desuden ønsker vi at måle den elektriske muskelaktivitet (Elektromyografi = EMG) med elektroder klistret på

huden på hånden og underarmen. EEG-målinger kombineres også med stimulationer med transkraniel magnetisk stimulation (TMS) af hjernebarken. Ved at sammenholde resultater fra MR-skanninger og EEG-målinger med den neurologiske undersøgelse og de neuropsykologiske test, kan ændringer i hjernen kobles til symptombilledet ved PS og LID. De nævnte undersøgelsesmetoder er beskrevet nærmere nedenfor.

MR-skanning

MR-skanning anvendes dagligt til undersøgelser landet over. Skanningen er uden risici, og undersøgelsen er smertefri og kan ikke mærkes i kroppen. Teknikken til MR-skanning er baseret på anvendelse af magnetfelter og radiobølger. Der anvendes ikke røntgenstråler. Under skanningen ligger man inde i en stor cylinderformet magnet, der i princippet er et langt rør omgivet af en spole, som danner et kraftigt magnetfelt. Skanneren udsender særlige radiobølger, og afhængig af hvorledes radiobølgerne tilbagesendes fra kroppen, kan man ved hjælp af en computer fremstille billeder af kroppens forskellige områder. Da MR-skanneren er et langt rør, kan der være et vist ubehag i form af en klaustrofobisk fornemmelse (pladsmangelsfornemmelse). Desuden afgiver maskinen nogle høje lyde (bankeagtige lyde) mens den skanner, hvorfor ørepropper stilles til rådighed. Der er visse sikkerhedsmæssige forhold, der skal overholdes inden man kan blive skannet. Man må eksempelvis ikke have pacemaker, indopererede metalgenstande, lide af svær klaustrofobi eller for kvinders vedkommende, være gravid.

Hvad er MR-skanning af anatomiske forhold?

MR-skanning af anatomiske forhold er kendt fra de diagnostiske skanninger som med stor opløsning giver billeder af anatomen i et tværsnit gennem kroppen. Denne form for skanning giver mulighed for nøjagtig beregning af forskellige rumfang af hjernedele, for beregning af fordelingen mellem hjernebark og -marv samt for registrering af nervefibrenes retning i hjernen.

Hvad er fMRI?

Den funktionelle MR-skanning (fMRI) er en videreudvikling af den klassiske MR-skanning af anatomiske forhold. fMRI kan, ved hjælp af magnetiske signaler, vise, hvor i hjernen blodtilførslen stiger, når forsøgspersoner f.eks. bevæger deres højre pegefingre. Den øgede blodtilførsel udløses, når nerveceller bliver aktive. Dermed kan MR-skanning ikke kun vise anatomiske forhold, men også hvilke strukturer der er aktive.

EEG og EMG

EEG er også en velkendt diagnostisk undersøgelse, som kan måle nervecellernes aktivitet ved hjælp af elektroder. Elektroderne sidder på en hætte man har på uden på hovedet under undersøgelsen. Før man får hættten på, skal huden i hovedbunden renses med vatpinde. Herudover bruges en gel for at skabe optimal kontakt mellem elektroderne og huden. EEG er lydløs, mærkes ikke, og under EEG-undersøgelsen vil du sidde i en behagelig stol.

TMS-EEG

TMS kan gennem en spole og et magnetisk felt stimulere nerveceller i hjernebarken smertefrit. TMS-metoden er blevet brugt i forskning og i kliniske sammenhænge i flere årtier. Nervecellernes aktivitet opsamles via EEG elektroder, som sidder på en hætte man har på under undersøgelsen. TMS-spolen placeres på hovedet uden på EEG-hætten. Før man får hættten på, skal huden i hovedbunden renses med vatpinde. Herudover bruges en gel for at skabe optimal kontakt mellem elektroderne og huden. TMS er ikke forbundet med ubehag eller smerte. Du får rig mulighed for at prøve TMS før vi går i gang med vores målinger. EEG-målinger er, som nævnt ovenfor, heller ikke forbundet med ubehag. Under TMS-EEG-målingerne vil du sidde i en behagelig stol.

PeE2I-PET

PET-skanning med det radioaktivt mærkede sporstof PeE2I bruges i klinikken til at stille diagnosen PS. PeE2I bindes til dopaminceller i hjernen hvorfor der ses et mindre signal ved PS. Sporstoffet injiceres via et venøst kateter.

Plan for forsøget

Forsøget forløber over op til fem dage:

Dag 1: Her vil du gennemgå en neurologisk undersøgelse målrettet patienter med PS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) og undersøgelse af evt. overbevægelser (Unified Dyskinesia Rating Scale), samt neuropsykologiske spørgeskemaer til vurdering af tankeprocesser. Dag 1 varer 2-3 timer i alt og foregår på Hvidovre hospital.

Dag 2: MR-skanning. Her vil du gennemgå MR-skanning. Du skal møde op om morgenen uden af have taget din almindelige Parkinson morgenmedicin. Først bliver du undersøgt med UPDRS og UDysRS. Under MR-skanningen vil vi måle din vejtrækning ved at du får et løst bælte rundt om brystet. Vi vil også måle din puls med et lille pulsmeter på lilletåen. Du skal derfor have en sok af under skanningen. Herefter bliver du MR-skannet uden medicin i 20 minutter. Derefter kommer du ud af skanneren for at tage 150 % af din normale levodopa morgendosis som Madopar® Quick og kommer igen ind i skanneren. Under skanningen vil du skiftevis slappe af inde i skanneren og spille et spil. Selve skanningen varer indtil du får overbevægelser eller op til 45 minutter. Til slut udføres UPDRS og UDysRS igen.

Dag 2 varer ca. 2-3 timer i alt og foregår på Hvidovre hospital.

Dag 3: EEG-målinger. Ligesom dag 2 møder du op uden af have taget din Parkinson morgenmedicin. Du bliver undersøgt med UPDRS og UDysRS. Herefter rengøres huden og EEG-hætten påføres. Første del af EEG-undersøgelsen uden medicin varer 20 minutter. Herefter tager du 150 % af din normale levodopa morgendosis som Madopar® Quick og undersøgelsen fortsætter indtil du får overbevægelser eller op til 70 minutter. Under målingerne vil du skiftevis slappe af og spille et spil ligesom for dag 2. Til slut udføres UPDRS og UDysRS igen. Dag 3 varer ca. 2-3 timer i alt og foregår på Hvidovre hospital.

Dag 4: TMS-EEG-målinger. Ligesom dag 2 og 3 møder du op uden af have taget din Parkinson morgenmedicin. Du bliver undersøgt med UPDRS og UDysRS. Herefter rengøres huden og EEG-hætten påføres. Dette tager 40-60 minutter. Første del af TMS-EEG-undersøgelsen uden medicin varer 20 minutter. Herefter får du 150 % af din normale levodopa morgendosis som Madopar® Quick og undersøgelsen fortsætter indtil du får overbevægelser eller op til ca. 60 minutter. Til slut udføres UPDRS og UDysRS igen. Dag 4 varer ca. 2-3 timer i alt og foregår på Hvidovre hospital.

På dagene hvor der udføres EEG målingerne er det vigtigt at du ikke har brugt hårprodukter som hårspray, hårvoks, gelé, eller konditioner, da dette kan forstyrre EEG målingerne. Det er ikke muligt at have briller på under EEG-undersøgelsen, så hvis du har mulighed for det, vil vi anbefale at du bruger kontaktlinser på dagen.

Deltagelse i dag 4 er ikke en forudsætning for at deltage i resten af forsøget.

Dag 5: PET-skanning. Først får du lagt et venøst kateter, hvor der injiceres sporstof, mens du ligger i skanneren. Derefter bliver du skannet i 50 min, hvor det er vigtigt at du ligger helt stille. Dag 5 varer 75 minutter og foregår på Bispebjerg hospital.

Rækkefølgen af dag 2-5 kan variere.

Deltagelse i dag 3-5 er ikke en forudsætning for at deltage i resten af forsøgene.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Ved MR-skanning er der ingen medicinske bivirkninger, undtagen for personer, der har metal eller implantater inde i kroppen (f.eks. metalsplinter i øjnene, pacemaker, insulinpumpe, kunstige hjerteklapper, metalklips i hjernen eller hjertet). Vi spørger ind til disse forhold inden undersøgelsen, ligesom det vil fremgå af screenings-spørgeskema under kontraindikationer til MR-skanning. Hvis du skulle blive angst eller føle ubehag, vil vi på din opfordring afbryde skanningen straks. På grund af påvirkning af balanceorganet i det indre øre fra MR skanneres kraftige magnetfelt, kan man opleve svimmelhed under og efter MR-skanning. Dette kan være forbundet med ubehag, men er ufarligt og går over af sig selv.

Da vi ser et billede af din hjernes anatomiske opbygning, kan vi *i sjældne tilfælde* finde nogle unormale forandringer, som ikke var kendt i forvejen. Kun yderst sjældent vil disse kunne tænkes at have helbredsmæssig betydning. Det er på MR-Forskningssektionen praksis at orientere om sådanne fund. Du skal derfor være opmærksom på at samtykke til at deltage i forsøget også indebærer samtykke til at informere dig om sådanne fund samt at sende information om disse fund til din egen læge og/eller relevant sygehusafdeling, hvilket potentielt kan påvirke dine fremtidige muligheder for at tegne en privat helbreds- eller livsforsikring. Det understreges dog, at MR-skanningen i forbindelse med forsøget ikke udføres som en egentlig diagnostisk skanning. Derfor kan det ud fra forsøget ikke udelukkes, at en diagnostisk skanning ville havde afsløret abnormiteter. Skanningen kan altså ikke opfattes som et helbredscheck.

EEG og EMG har ingen bivirkninger, men der kan opleves let ubehag ved klargøring af huden og at have EEG-hætten på.

TMS-EEG-målingerne har ingen kendte bivirkninger og er generelt set sikker for mennesker med og uden neurologiske lidelser. Alle målingerne vil overholde givne sikkerhedsanbefalinger. Personer, der har metal eller implantater inde i kroppen (f.eks. metalsplinter i øjnene, pacemaker,

insulinpumpe, kunstige hjerteklapper, metalklips i hjernen eller hjertet) kan ikke blive undersøgt ved hjælp af TMS. Det samme gør sig gældende for personer der selv har oplevet epileptiske anfald eller har nære familiemedlemmer, der har. Vi spørger ind til disse forhold inden undersøgelsen og du vil besvare et spørgeskema for at afdække disse forhold. Der kan opleves lettere ubehag ved klargøring af huden til EEG og EMG-målingerne, der udføres, samt at have EEG hættten på. Nogle personer kan opleve let ubehag i nakke/skulder regionen og/eller let hovedpine i forbindelse med TMS-EEG-målinger. Det skyldes sandsynligvis at man sidder stille med en EEG-hætte på hovedet samt en TMS-spole placeret ovenpå hovedet i nogen tid. Evt. ubehag forsvinder typisk så snart målingerne er færdige.

Ved PE2I PET skanningen indsprøjtes en lille mængde radioaktivt mærket sporstof. Bivirkninger til sporstoffet er meget sjældne. Den samlede radioaktive dosis svarer til mindre end to gange den årlige baggrundsstråling. Ved udsættelse for denne stråledosis kan man teoretisk beregne en øget risiko for at dø af kræft på 0,03%. Derved stiger risikoen for dødelig kræft fra 25% til 25,03%.

Der findes ikke bivirkninger ved neurologiske undersøgelser og neuropsykologiske spørgeskemaer. I sjældne tilfælde afslører en psykiatriske screening en endnu ikke diagnosticeret psykiatrisk lidelse. I dette studie vil vi bede dig om at udfylde et spørgeskema vedr. symptomer på depression. Skulle dette spørgeskema indikere, at du muligvis har symptomer forbundet med depression, vil vi informere dig, samt din neurolog eller praktiserende læge besked herom.

Pauseringen af din parkinsonmedicin kan medføre forværring af dine bevægelser, hvilket kan opleves ubehageligt.

Madopar[®] Quick indeholder de samme stoffer eller tilsvarende almindelig levodopa. Forskellen er at tabletterne opløses i vand, så de hurtigere kan optages i kroppen. Der er derfor ikke nogen nye bivirkninger. Det er sikkert og velafprøvet at tage en enkelt dosis af 150 % af din normale levodopa morgendosis som Madopar[®] Quick selvom dette er en højere dosis end du plejer at få.

Kliniske forsøg kan være forbundet med uforudsete bivirkninger og risici. Vi vil derfor opfordre dig til at underrette den forsøgsansvarlige, såfremt du skulle opleve nye eller uvante symptomer i forbindelse med forsøget.

Journaloplysninger

Vi vil bede om adgang til din journal via ”Sundhedsplatformen” og ”Fælles medicinkort”. Dette er for at få informationer om din Parkinsons sygdom og sikre at du opfylder inklusions- og eksklusionskriterierne. Vi læser derfor journalnotater fra neurologisk afdeling, hvor vi noterer, hvornår dine symptomer startede, hvornår du fik diagnoser og om dine symptomer. Vi sikrer os også, at du ikke fejler andre neurologiske eller psykiatriske sygdomme. Hvis du har et metallisk eller elektrisk implantat, vil vi finde informationer om implantatet i journalen fx operationsbeskrivelser. Dette er for at vurdere om det er sikkert for dig at deltage i projektet. Vi tjekker også tidligere skanninger fx MR, SPECT, PET og røntgen for at sikre at du ikke fejler andre neurologiske sygdomme og for at tjekke evt. metalliske implantater fx skruer, der er indopereret. I ”Fælles medicinkort” kan vi se din aktuelle medicin, som vi printer ud og gennemgår med dig. Samtykke til dette giver den forsøgsansvarlige direkte adgang til at indhente oplysninger fra din journal.

Behandling af personoplysninger

I dette projekt vil vi behandle personoplysninger. Vi vil overholde databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen.

Nytte ved forsøget

Fordele for dig:

Vi forventer ikke, at deltagelse i forsøget vil indebære nogen særlige fordele for dig.

Fordele der vedrører forskning:

Forsøget kan bidrage til at øge forståelsen for sygdomsmekanismerne ved PS og LID. Der findes for nuværende meget lidt viden om LID og dette studie, som benytter flere forskellige undersøgelser, er en unik mulighed for at udvide vores viden om bivirkningen. Dette kan på sigt bruges til at udvikle fremtidige behandlinger.

Afbrydelse af forsøg

Forsøget afbrydes, hvis du udtrykker ønske herom, hvis du føler dig utilpas under skanningen, hvis opgaven ikke kan udføres tilfredsstillende eller ved personalesygdom eller apparatursvigt. Skulle

dette ske, vil du blive informeret om årsagen til afbrydelsen og eventuelt blive spurgt, om du vil deltage igen på et senere tidspunkt. Undersøgelsen som helhed vil blive afbrudt, hvis ny viden på området gør undersøgelsen overflødig.

Vederlag

For hver dag du deltager vil du modtage en ulempegodtgørelse på 200 kr. den første time og herefter 150 kr. per time (minimum 350 kr. per dag). Herudover har du mulighed for at vinde op til 250 kr. i spillet, som spilles på dag 2 og 3. Beløbet er skattepligtigt. Du vil få refunderet udgifter til transport i forbindelse med forsøget for alle dagene.

Oplysninger om økonomiske forhold

Hartwig Siebner, MR-forskningssektionen, Hvidovre Hospital og Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital har taget initiativ til at starte projektet, og de nærmere forhold omkring forsøgsdesign er taget i fælles beslutning mellem MR-forskningssektionen, Hvidovre Hospital og Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

Projektet er støttet af økonomiske midler doneret til Hartwig Siebner fra Lundbeck fonden (35 mio. kr.) og Parkinsonforeningen (100.000 kr.). Bevillingerne er overført som et fast beløb til en forskningskonto, der administreres gennem Hvidovre Hospital og kun benyttes til udgifter forbundet med forskningsprojektet. De forsøgsansvarlige er ikke økonomisk knyttet til private virksomheder, fonde eller lignende, der har økonomisk interesse i forskningsprojektet.

Adgang til forsøgsresultater

Dine resultater vil få en kode, så ingen andre end projektgruppen kan identificere dem. Resultaterne kan blive brugt til publikation senere. Ved forsøgets afslutning kan du blive orienteret om de foreløbige resultater, der foreligger, hvis du ønsker det. Databeskyttelsesloven og databeskyttelsesforordningen overholdes. Oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger, som kan fremkomme i forbindelse med forsøget, er underlagt tavshedspligt. Oplysningerne kan dog videregives og behandles som led i egenkontrol med forskningsprojektet, herunder kvalitetskontrol og monitorering af projektet, jf. komiteloven §3,

stk. 3. Derudover, kan relevante myndigheder få indsigt i dine oplysninger som led i en lovpligtig kontrol af projektet, jf. komiteloven §29, stk. 1. Myndighederne er også underlagt tavshedspligt.

Kontaktoplysninger

Du er velkommen til at kontakte Birgitte Thomsen, MR-Forskningssektionen, afsnit 714, Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30, 2650 Hvidovre, tlf.: 38620436, e-mail: birgittelct@drcmr.dk for yderligere oplysninger.

Klage

Der henvises til Den Nationale Videnskabsetiske Komité's folder "Før du beslutter dig. Om at være forsøgsperson i sundhedsvidenskabelige forsøg", der er vedlagt.

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt".

Med venlig hilsen,

Hartwig Siebner & Birgitte Thomsen