

Information für gesunde Studienteilnehmende



PICO Study

Phenylalanine
and its impact on Cognition

Phenylketonurie ist eine seltene, vererbte Stoffwechselerkrankung, deren Behandlung in einer eiweissarmen Diät und der Einnahme von Aminosäuremischungen besteht. In der Kindheit ist diese Behandlung unumstritten. Inwiefern jedoch erwachsene Patienten von einer lebenslangen Fortführung der Diät profitieren, wird hingegen bis heute kontrovers diskutiert. Des Weiteren bleiben die Auswirkungen von Phenylketonurie auf das Gehirn von erwachsenen Patienten ungeklärt.

Wir sind eine Forschergruppe der Universitätsspitäler Bern und Zürich und möchten mit der PICO-Studie Folgendes herausfinden:

- Wie unterscheiden sich Struktur und Funktion des Gehirns von erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie und gesunden Studienteilnehmenden?
- Hat eine Erhöhung des Phenylalanins bei erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie einen negativen Einfluss auf das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und andere Hirnleistungsbereiche? Falls ja, ist das bei allen Patienten der Fall oder nur bei bestimmten?
- Kann die Struktur und Funktion des Gehirns Hinweise darauf geben, ob bei einem erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie eine Erhöhung des Phenylalanins negative Folgen fürs Gehirn nach sich zieht?

Dafür benötigen wir möglichst viele gesunde Studienteilnehmende, die heute 18 Jahre oder älter sind. Deshalb möchten wir Sie gerne anfragen, ob Sie bereit wären, an unserer Studie teilzunehmen.

WAS DIE PICO-STUDIE ERREICHEN MÖCHTE

Mit der Teilnahme an der PICO-Studie leisten Sie einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung und allfälligen Anpassung der Behandlungsrichtlinien von erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie. Ausserdem können wir mit Ihrer Hilfe eine gesunde Normgruppe definieren, um Veränderungen bei diesen Patienten besser interpretieren zu können.

Mehr zu der Untersuchung und auch alle anderen studienrelevanten Informationen, stellen wir Ihnen im Folgenden näher vor.

BEI FRAGEN KÖNNEN SIE SICH GERNE AN UNS WENDEN!

MSc Raphaela Muri oder MSc Stephanie Abgottspon, Studienkoordinatorinnen

E-Mail: raphaela.muri@insel.ch oder stephanie.abgottspon@insel.ch

Studienhandy: +41 76 478 16 26

Dr. Lenka Bosanska, Studienärztin

E-Mail: lenka.bosanska@insel.ch

Telefon: +41 31 632 40 70

Prof. Dr. phil. Regula Everts oder Dr. med. Roman Trepp, Studienleitung

E-Mail: regula.everts@insel.ch oder roman.trepp@insel.ch

Telefon: +41 31 632 47 42

24h-Notfalltelefon: +41 76 815 67 99

Website: www.udem.insel.ch/PICO

AUSFÜHRLICHE INFORMATIONEN ZUR PICO-STUDIE

1. Ziel der Studie

Die PICO-Studie untersucht, welchen Einfluss eine 4-wöchige Erhöhung des Phenylalanins auf das Gehirn, die Kognition (Gedächtnis, Aufmerksamkeit und andere Hirnleistungen) und das Wohlbefinden von Patienten mit Phenylketonurie hat. Ziel ist es, mit Ihren Daten eine gesunde Normgruppe zu definieren, um Veränderungen bei Patienten mit Phenylketonurie besser interpretieren zu können.

2. Auswahl gesunde Studienteilnehmende

Teilnehmen dürfen **gesunde Frauen und Männer ab 18 Jahren**, die

- Deutsch oder Französisch fließend beherrschen,
- keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen aufweisen,
- keine Medikamente einnehmen, welche die Studienergebnisse beeinflussen können (dies kann bei Bedarf mit einem der Studienärzte besprochen werden).
- kein Metall im Körper haben (feste Zahnsplangen, Schrauben, Herzschrittmacher) und auch keine grösseren Tattoos und/oder nicht entfernbare Piercings haben,
- derzeit nicht schwanger sind oder stillen,
- für die vorgesehene Studiendauer keine Schwangerschaft planen.

3. Allgemeine Informationen zur Studie

- Die PICO-Studie wird durch das Inselspital Bern in Zusammenarbeit mit dem Universitätsspital Zürich durchgeführt. Wir planen, insgesamt 30 Patienten und 30 gesunde Studienteilnehmende einzuschliessen.
- Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene, vererbte Stoffwechselerkrankung, bei welcher die Umwandlung der Aminosäure Phenylalanin gestört ist. Unbehandelt führt dies häufig zu schweren Beeinträchtigungen des Gehirns. Seit der Einführung des Neugeborenen-Screenings und früh begonnener Behandlung mittels strikter proteinarmer Diät sowie phenylalaninfreiem Proteinersatz (Aminosäuremischung) können diese schweren Behinderungen heutzutage zuverlässig verhindert werden.
- Traditionellerweise wurde die proteinarme Diät nur während der Kindheit durchgesetzt. Wissenschaftliche Studien lassen jedoch einen Zusammenhang zwischen hohen Phenylalanin-Werten und leichten kognitiven Beeinträchtigungen sowie Verhaltensauffälligkeiten auch bei Erwachsenen vermuten. Entsprechend ist es bis heute unklar, ob erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie eine solche strenge proteinarme Diät empfohlen werden soll oder nicht.

- Der Hauptteil der Studie besteht aus der Untersuchung, welchen Einfluss eine kurzzeitige Unterbrechung der genannten Diät bei Patienten mit Phenylketonurie hat. Hierfür erhalten die Patienten in zufälliger Reihenfolge während vier Wochen phenylalaninhaltige Kapseln und während vier Wochen Placebo-Kapseln im Rahmen einer Doppelblindstudie (weder Patienten noch Prüfärzte wissen, in welcher Phase welcher Wirkstoff in den Kapseln enthalten ist).
- Zusätzlich werden die Struktur und Funktion des Gehirns sowie die kognitiven Funktionen der Patienten mit Phenylketonurie mit denen von gesunden Studienteilnehmenden verglichen.
- Die gesamte Dauer der Studie wird sich über 2 Jahre erstrecken. **Für Sie als gesunder Studienteilnehmender umfasst die Studie einen einzigen Termin von ca. vier Stunden.** An diesem Termin wird eine kognitive Untersuchung am Computer und in Papierform sowie eine Magnetresonanzuntersuchung (MRI) stattfinden.
- Bei der Durchführung der Studie halten wir uns an die nationalen gesetzlichen Vorschriften und zudem an international anerkannte Richtlinien zur Forschung an Menschen. Die zuständige Kantonale Ethikkommission hat die Studie geprüft und bewilligt. Eine Beschreibung dieser Studie finden Sie auch auf der Internetseite des Bundesamtes für Gesundheit: www.kofam.ch. Die Studie ist ebenfalls auf der Internetseite der internationalen Datenbank für klinische Studien unter www.clinicaltrials.gov in englischer Sprache registriert. Studienergebnisse werden frühestens 3 Jahre nach Beginn der Studie vorliegen.

4. Die PICO-Studie im Detail

Die beim Erstkontakt erfragten Informationen werden nach Ihrer erfolgten Zustimmung zur Teilnahme an der Studie für die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien verwendet. In den folgenden Tagen werden wir Sie kontaktieren, um einen Termin für die Untersuchung am Inselspital zu vereinbaren.

Die Untersuchungen finden am Inselspital Bern statt und dauern ca. vier Stunden. Folgende Untersuchungen werden in der genannten Reihenfolge durchgeführt:

1. Schwangerschaftstest (ca. 10 Minuten)

Obwohl ein MRI als sehr sicher eingestuft wird, müssen Frauen im gebärfähigen Alter unmittelbar vor dem MRI einen Urin-Schwangerschaftstest durchführen. Dieses Vorgehen wird bei Messungen für wissenschaftliche Studien vorausgesetzt.

2. Strukturelle und funktionelle MRI-Untersuchung des Gehirns (ca. 60 Minuten)

Sie werden gebeten, 60 Minuten (mit Vor- und Nachbereitung) im Magnetresonanztomographen zu liegen. Dabei werden wir

- Aufnahmen der Gehirnstruktur erstellen (strukturelles MRI)
- den Funktionszustand und die Leistungsfähigkeit der vorderen Gehirnareale während einer Gedächtnisaufgabe messen (funktionelles MRI)
- die Ruheaktivierung des Gehirns messen (resting-state fMRI)
- den Blutfluss ins Gehirn abbilden (ASL)
- eine Abbildung der Nervenfasern erstellen (DTI)

Für die genannten Untersuchungen wird kein Kontrastmittel benötigt, es wird also keine Spritze verabreicht.

3. Pause mit proteinarmem Snack und Getränk (ca. 20 Minuten)

4. Neuropsychologische Abklärung (ca. 120 Minuten)

Wir werden verschiedene Untersuchungen am Computer und in Papierform (schriftlich und mündlich) durchführen. Dabei werden Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Feinmotorik, und Wortflüssigkeit untersucht. Sie werden Fragebögen zu Depressivität, Lebensqualität und Stimmung erhalten und diese vor Ort schriftlich ausfüllen. Wir werden die Untersuchung nach der Hälfte für eine 10-minütige Pause unterbrechen.

5. Erkundigung nach dem Wohlbefinden und körperliche Untersuchung (ca. 10 Minuten)

5. Nutzen

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie bringt für Sie keinen direkten Nutzen. Dank Ihrer Studienteilnahme können die Behandlungsrichtlinien von erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie überprüft und allenfalls angepasst werden, was den Patienten und ihrem Umfeld zugutekommen wird. Falls Sie Interesse an den Untersuchungsbefunden haben, geben wir Ihnen auf Nachfrage gerne nach Abschluss der Studie eine individuelle Rückmeldung dazu.

6. Rechte

Sie entscheiden freiwillig, ob Sie an der Studie teilnehmen oder nicht. Sie können Ihre Zusage auch jederzeit ohne Begründung zurückziehen. Sie dürfen jederzeit Fragen zur Studie stellen. Wenden Sie sich dazu bitte an eine der Personen, die am Ende dieser Studieninformation genannt ist.

Es kann sein, dass wir während den Untersuchungen Erkrankungen, welche bei Ihnen nicht bekannt sind, feststellen. Bei Zufallsbefunden, die bei Ihnen zur Verhinderung, Feststellung und Behandlung bestehender oder künftig zu erwartenden Krankheiten beitragen können, werden Sie oder eine Person Ihrer Wahl informiert werden. Wenn Sie nicht informiert werden wollen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Studienarzt und informieren Sie ihn über Ihre Bedenken.

7. Pflichten

Wenn Sie teilnehmen, bitten wir Sie, bestimmte Anforderungen einzuhalten:

- Erscheinen Sie nüchtern zu den Terminen (letzte Mahlzeit 8–12 Stunden vor Termin).
- Am Morgen vor der Untersuchung dürfen Sie 3–5dl Wasser trinken, nehmen Sie jedoch keine koffeinhaltigen oder kalorienhaltigen Getränke zu sich.
- Sagen Sie die vereinbarten Untersuchungstermine bei Verhinderung **mindestens 48 Stunden vorher** per E-Mail oder telefonisch ab.

8. Risiken

Bei der MRI-Untersuchung sind Sie keiner schädlichen Strahlung ausgesetzt und bekommen kein Kontrastmittel injiziert. Die Untersuchung ist bei sachgemäßer Durchführung völlig schmerzfrei und schädliche Auswirkungen sind derzeit nicht bekannt. Laute Klopfgeräusche und ein gewisses Engegefühl aufgrund der Bauart des Magnetresonanztomographen könnten Sie als unangenehm empfinden. Wir sind während der MRI-Untersuchung aber im Gespräch mit Ihnen und kümmern uns um Ihr Wohlbefinden. Nach Ende der Untersuchung sind keine besonderen Verhaltensregeln zu beachten.

Bei jeder Bildgebung besteht die Möglichkeit von Zufallsbefunden. Für Ihre Altersgruppe liegt die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden bei Durchführung von MRI des Gehirns bei 3 %. Zufallsbefunde können z. B. gutartige oder selten auch bösartige Tumore, Zysten, Gefässanomalien oder entzündliche Veränderungen sein.

9. Ergebnisse

Der Prüfarzt informiert Sie über alle neuen Erkenntnisse, die den Nutzen oder die Sicherheit des Studienablaufs und somit Ihre Einverständniserklärung beeinflussen können.

10. Vertraulichkeit von Daten und Proben

Wir halten alle gesetzlichen Regeln des Datenschutzes ein und alle Beteiligten unterliegen der Schweigepflicht. Wir werden für diese Studie Ihre persönlichen und medizinischen Daten sowie MRI-Bilder erfassen. Diese Daten werden wir verschlüsseln. Verschlüsselung bedeutet, dass alle Angaben, die Sie identifizieren könnten (z. B. Name, Geburtsdatum usw.), durch einen Code ersetzt werden, so dass für Personen, die den Code nicht kennen, keine Rückschlüsse auf Ihre Person mehr möglich sind. Ihre Daten werden mit folgendem Code verschlüsselt: Studienname – Gruppe und Probandennummer – Geschlecht – Alter bei der ersten Messung (z. B. PICO-Con001-f-32).

Dieser Code wird sicher verwahrt und bleibt immer in der Institution. Zugang dazu haben die Studienverantwortlichen. Es kann sein, dass die Studie während des Ablaufs überprüft wird. Dies können die Behörden tun, welche die Studie vorab kontrolliert und bewilligt haben. Auch diejenige Institution, die die Studie veranlasst hat, kann den Ablauf überprüfen lassen. Sie alle sorgen dafür, dass die Regeln eingehalten werden und Ihre Sicherheit nicht gefährdet wird. Dazu muss der Leiter der Studie eventuell Ihre persönlichen und medizinischen Daten für solche Kontrollen offenlegen. Ebenso kann es sein, dass im Fall eines Schadens ein Vertreter der Versicherung Ihre Daten ansehen muss. Das darf dann aber nur die Daten betreffen, die unbedingt gebraucht werden, um den Schadensfall zu erledigen. Alle Personen, die mit der Studie in irgendeiner Weise zu tun haben, müssen absolute Vertraulichkeit wahren. Wir werden Ihren Namen nirgends, in keinem Bericht, keiner Publikation, weder gedruckt noch im Internet veröffentlichen.

Verantwortlich für die Einhaltung der nationalen und internationalen Richtlinien zum Datenschutz ist die Leiterin der Studie.

11. Weitere Verwendung von Material und Daten

Es ist möglich, dass Ihre Daten und Proben für andere Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt weiterverwendet werden oder später an eine andere Datenbank / Biobank in der Schweiz oder ins Ausland für noch nicht näher definierte Untersuchungen (Weiterverwendung) versandt und verwendet werden. Diese andere Datenbank / Biobank muss die gleichen Standards einhalten wie die Datenbank / Biobank zu dieser Studie.

12. Rücktritt

Sie können jederzeit aufhören und von der Studie zurücktreten, wenn Sie das wünschen. Die bis dahin erhobenen Daten und Proben werden noch verschlüsselt ausgewertet, weil das ganze Projekt sonst seinen Wert verliert. Nach der Auswertung werden Ihre Daten und Proben vollständig anonymisiert und die Proben werden nach 3 Jahren vernichtet, d.h. Ihre Schlüsselzuordnung wird vernichtet, so dass danach niemand mehr erfahren kann, dass die Daten und Proben ursprünglich von Ihnen stammten.

13. Entschädigung

Sie erhalten die Reisekosten entschädigt (Preis eines Halbtax-Billets von Ihrem Wohnort zum Inselspital und zurück) und bekommen zusätzlich 100 CHF für die Studienteilnahme. Es entstehen Ihnen oder Ihrer Krankenkasse keine Kosten durch die Teilnahme.

Auf Wunsch erhalten Sie eine CD mit MRI-Aufnahmen Ihres Gehirns und nach Abschluss der Studie eine Rückmeldung der Untersuchungsbefunde.

14. Haftung

Die Institution, die die Studie veranlasst hat und für die Durchführung verantwortlich ist, haftet für Schäden, welche Ihnen im Zusammenhang mit Forschungshandlungen entstehen könnten. Die Voraussetzungen und das Vorgehen dazu sind gesetzlich geregelt. Das Inselspital Bern hat daher eine Versicherung bei der Zürich Versicherungsgesellschaft AG abgeschlossen.

15. Finanzierung

Die Studie wird durch die Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus (UDEM), Inselspital, Universitätsspital Bern, die Vontobel-Stiftung, die Bangerter-Rhyner Stiftung, den Nutricia Metabolics Research Fund, ein Forschungsstipendium der Clinical Trial Unit (CTU) Bern sowie ein Doc.CH-Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) finanziert.

16. Kontaktpersonen

Studienhauptverantwortliche

Prof. Dr. phil. Regula Everts (Leiterin der Studie)

Leitende Neuropsychologin

Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus (UDEM)

Inselspital, Universitätsspital Bern

3010 Bern, Schweiz
Telefon: +41 31 632 47 42
E-Mail: regula.everts@insel.ch

Dr. med. Roman Trepp (Co-Leiter der Studie)
Leiter Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und
Metabolismus (UDEM)
Inselspital, Universitätsspital Bern
3010 Bern, Schweiz
Telefon: +41 31 632 47 42
24h-Notfalltelefon: +41 76 815 67 99
E-Mail: roman.trepp@insel.ch

Dr. Lenka Bosanska (Studienärztin)
Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und
Metabolismus (UDEM)
Inselspital, Universitätsspital Bern
3010 Bern, Schweiz
Telefon: +41 31 632 40 70
E-Mail: lenka.bosanska@insel.ch

MSc Raphaela Muri (Studienkoordinatorin und Studienpsychologin)
Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und
Metabolismus (UDEM)
Inselspital, Universitätsspital Bern
3010 Bern, Schweiz
Studienhandy: +41 76 478 16 26
E-Mail: raphaela.muri@insel.ch

MSc Stephanie Abgottspon (Studienpsychologin)
Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und
Metabolismus (UDEM)
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 15
3010 Bern, Schweiz
Email: stephanie.abgottspon@insel.ch

