



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Measurement of cortical, nerve, and muscle excitability in early phase clinical drug development

Ruijs, T.Q.

### Citation

Ruijs, T. Q. (2024, April 18). *Measurement of cortical, nerve, and muscle excitability in early phase clinical drug development*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3736584>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3736584>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

The background of the page is a light blue color with a pattern of small, dark blue speckles. Several dried, pressed leaves are scattered across the page, showing their intricate vein structures. The leaves are in various shades of brown and tan, with some appearing more translucent than others. The word "APPENDICES" is centered in the upper right quadrant of the page.

**APPENDICES**



**NEDERLANDSE SAMENVATTING**

Sommige cellen in het menselijk lichaam, zoals cellen in de hersenschors, perifere zenuwen, en skeletspieren, zijn ‘prikkelbaar’. Dat betekent dat de cellen in deze weefsels in staat zijn impulsen (elektrische signalen) te transporteren door het lichaam. De eigenschap van deze cellen is cruciaal voor de werking van zenuwen en spieren. In de celmembraan van prikkelbare cellen zitten ion kanalen die de permeabiliteit voor natrium, kalium, calcium en chloor reguleren. Een verandering in permeabiliteit van het celmembraan voor deze ionen zorgt ervoor dat er een elektrisch signaal kan worden doorgegeven. De functie van de prikkelbare cellen is dus grotendeels afhankelijk van de werking van deze kanalen. Afwijkingen in de prikkelbaarheid van zenuwen en spieren kunnen de oorzaak zijn van een verscheidenheid aan neurologische, (neuro)musculaire en psychiatrische aandoeningen. In epilepsie wordt bijvoorbeeld een afwijkende prikkelbaarheid van de hersenschors gezien; in amyotrofe lateraal sclerose (ALS) wordt een afwijkende prikkelbaarheid van de zenuwen en hersenschors gezien; en patiënten met myotonia congenita hebben afwijkende prikkelbaarheid van de skeletspieren. In de zoektocht naar behandelingen voor deze ziektes, is het dus interessant om middelen te ontwikkelen die de ion kanalen-die verantwoordelijk zijn voor de prikkelbaarheid-te beïnvloeden.

In het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen die de prikkelbaarheid zouden beïnvloeden, is het van groot belang om farmacodynamische effecten van deze middelen in de vroege fase van de ontwikkeling te kunnen meten. Conventioneel klinisch geneesmiddelenonderzoek wordt uitgevoerd in vier fases, beginnend bij het onderzoeken van de veiligheid in gezonde proefpersonen. Voor nieuwe onderzoeksmiddelen, met een nieuw werkingsmechanisme, kan deze aanpak ongeschikt zijn. Het beoordelen van de veiligheid is uiteraard cruciaal, maar een meer farmacologische benadering kan het proces van geneesmiddelenontwikkeling verbeteren. Zo kan een middel veilig zijn in een kleine groep gezonde vrijwilligers, maar kan de toegediende dosis niet farmacologisch actief zijn, waardoor negatieve resultaten (geen werkzaamheid) worden gevonden bij de toediening aan patiënten. Een ander mogelijk gevolg zou kunnen zijn dat een geneesmiddel in de vroege fase te hoog gedoseerd wordt, waardoor er bijwerkingen ontstaan die de verdere ontwikkeling in de weg staan, terwijl het farmacologische mechanisme zeer waardevol zou kunnen zijn voor patiënten als het juist gedoseerd wordt. Het kan dus leiden tot risico’s voor deelnemers en hoge kosten als het farmacologische

actiemechanisme niet wordt meegenomen in de vroege fase van het geneesmiddelenonderzoek. Een geschikte farmacodynamische biomarker zou zelfs al in gezonde vrijwilligers kunnen aantonen dat het geneesmiddel zich bindt aan het gewenste doel (zoals een ion kanaal), waardoor het kan dienen als bewijs dat het bedoelde effect wordt bewerkstelligd. Ook kunnen farmacodynamische biomarkers helpen om de farmacologische actieve dosis te bepalen. Ten slotte zou een translationele biomarker kunnen helpen een beter geïnformeerde overgang te bewerkstelligen tussen de preklinische fase en de eerste toediening aan de mens, en de overgang tussen gezonde vrijwilligers en patiënten.

In het geneesmiddelenonderzoek op het gebied van prikkelbaarheid van de zenuwen en spieren is er momenteel geen betrouwbare biomarker voor het aantonen van farmacodynamische effecten. Ontwikkeling van een dergelijke meting zou daarom van groot belang zijn. In dit proefschrift beschrijf ik de validatie en implementatie van drie klinische metingen van prikkelbaarheid, om ze te gebruiken in klinisch geneesmiddelenonderzoek: transcraniële magnetische stimulatie (TMS) gecombineerd met elektromyografie (EMG) en elektro-encefalografie (EEG) voor het meten van prikkelbaarheid van de hersenschors; nerve excitability threshold tracking (NETT) voor het meten van prikkelbaarheid van de perifere zenuw; en muscle velocity recovery cycles (MVRC) voor het meten van prikkelbaarheid van de skeletspier. Eerst hebben we voor elk van deze metingen een concept studie gedaan met geregistreerde geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze de prikkelbaarheid beïnvloeden door beïnvloeding van ion kanalen. In deze onderzoeken wilden we bevestigen of deze metingen gevoelig waren voor het aantonen van geneesmiddelen effecten in gezonde vrijwilligers. Daarnaast beoordeelden we de variabiliteit van de metingen. Nadat we hadden bevestigd dat de metingen gevoelig waren voor farmacodynamische effecten, hebben we de biomarkers ook geïmplementeerd in vroege fase geneesmiddelenonderzoeken, waaronder een eerste toediening aan de mens.

Het vooruitzicht van nieuwe behandelingen gericht op de prikkelbaarheid van de hersenen, heeft ons ertoe aangezet om TMS te implementeren als farmacodynamische biomarker. TMS werkt door hersenstimulatie: een sterke elektrische stroom in de TMS spoel zorgt voor een magnetische impuls, wat vervolgens een actiepotentiaal kan genereren in de hersenschors. Indien de impuls gericht is op de motorische hersenschors, kan het effect van TMS op de elektrische activiteit van een spier in de hand

worden gemeten met EMG. De elektrische activiteit in de hersenen na de impuls kan worden gemeten met EEG. Eerst hebben wij onderzocht of we met TMS-EMG en TMS-EEG farmacodynamische effecten konden aantonen van geregistreerde middelen tegen epilepsie: levetiracetam en valproïnezuur, en een benzodiazepine: lorazepam. Zoals verwacht wordt van deze middelen vonden we een verlaging van de prikkelbaarheid van de hersenschors. We concludeerden dat TMS-metingen algehele veranderingen (door geneesmiddelen) in de prikkelbaarheid van de hersenen kan oppikken, en dat het daarom een zinvolle biomarker zou kunnen zijn in vroege fase geneesmiddelenonderzoek. Vervolgens hebben we TMS gebruikt in een studie met een nieuw onderzoeksmiddel voor de behandeling van therapie-resistente depressie: een positieve allosterische modulator van de  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) glutamaat receptor. De effecten van dit middel op TMS-EMG wijzen erop dat het middel de prikkelbaarheid van de hersenen verhoogt (deze resultaten zijn beschreven buiten dit proefschrift). Met TMS-EEG kunnen ook verschillen in de hersengolven worden gevonden als het middel wordt vergeleken met een placebo. Deze resultaten dragen bij aan de verdere ontwikkeling van TMS-EEG als meting van corticale prikkelbaarheid.

We hadden twee redenen om NETT te introduceren als farmacodynamische biomarker voor effecten op de prikkelbaarheid van perifere zenuwen. Ten eerste, omdat er veel interesse is vanuit de farmaceutische industrie om nieuwe pijnstillers te ontwikkelen die veilig en niet verslavend zijn. Een belangrijke klasse middelen voor dat doel zijnde (selectieve) natriumkanalblockers. Daarnaast zijn er kaliumkanaal activators in ontwikkeling, vergelijkbaar met de werking van retigabine, die de prikkelbaarheid van de zenuwen in ALS zouden moeten te verlagen. Om die reden besloten wij te onderzoeken of NETT effecten van natriumkanalblockers zou kunnen aantonen in gezonde vrijwilligers. We hebben de effecten van twee natriumkanal blockers, mexiletine en lacosamide, onderzocht op de prikkelbaarheid van de perifere zenuw. NETT werkt door elektrische stimulatie van de nervus medianus bij de pols, met behulp van een computergestuurd paradigma. De stimulatie wekt een actiepotentiaal op die wordt gemeten in de spier en de sensorische zenuw. NETT variabelen geven informatie over de werking van ion kanalen op de plek van de zenuwstimulatie. Onze resultaten laten zien dat mexiletine en lacosamide de prikkelbaarheid van de perifere

zenuwen verlagen, zoals wordt verwacht van een natriumkanalblocker. Dit betekent dat NETT in staat is subtiele geneesmiddelen effecten op de prikkelbaarheid van de zenuw aan te tonen. We concluderen daarom dat NETT een nuttige meting kan zijn om te gebruiken in ontwikkeling van nieuwe natriumkanalblockers.

Ten slotte ontstond de noodzaak voor een farmacodynamische biomarker voor geneesmiddelen die effect hebben op de prikkelbaarheid van de spier, toen we van plan waren een fase I studie uit te voeren met een remmer van het chloride kanaal ClC-1. Het nieuwe onderzoeksmiddel in kwestie, NMD670, is de eerste in zijn klasse, en wordt ontwikkeld voor de behandeling van myasthenia gravis. Met MVRC kan de prikkelbaarheid van de spiermembraan worden bepaald door directe elektrische stimulatie van de spiervezels, onafhankelijk van de neuromusculaire overgang. Om de gevoeligheid van MVRC voor geneesmiddelen effecten te onderzoeken, besloten we een studie te doen waarin we effecten van mexiletine onderzochten met MVRC. We vonden een verlaging van de prikkelbaarheid van de spieren na mexiletine. Onze resultaten wijzen erop dat MVRC sensitief is voor farmacodynamische effecten, en we concludeerden dat MVRC nuttig kon zijn voor de geplande studie met ClC-1 remmer NMD670. Vervolgens beschrijven we de eerste toediening van NMD670 aan gezonde vrijwilligers en ook de eerste toediening aan patiënten met myasthenia gravis. We laten zien dat NMD670 significante effecten heeft op MVRC in gezonde vrijwilligers, wat erop wijst dat het middel inderdaad de prikkelbaarheid van de spier verhoogt. Ook in patiënten met myasthenia gravis zien we een effect op MVRC in dezelfde richting. Daarnaast tonen we aan dat NMD670 kleine, maar statistisch significante, verbeteringen geeft in de klinische score (Quantitative myasthenia gravis score). We concluderen dat onze bevindingen het gebruik van MVRC als farmacodynamische biomarker in vroege fase geneesmiddelenonderzoek ondersteunt. MVRC is in staat effecten van verschillende geneesmiddelen op de prikkelbaarheid van de spieren aan te tonen, zowel in gezonde vrijwilligers als patiënten met myasthenia gravis.

Samenvattend hebben wij een drietal metingen – TMS, NETT, en MVRC – gevalideerd, die wij op basis van de resultaten geschikt achten voor het gebruik als farmacodynamische biomarker in vroege fase geneesmiddelenonderzoek. Onze resultaten laten zien dat de metingen gevoelig zijn voor farmacodynamische effecten, zelfs in een kleine groep gezonde

vrijwilligers, zoals gebruikelijk in fase I studies. We zijn van mening dat het van toegevoegde waarde is als deze biomarkers onderdeel vormen van vroege fase geneesmiddelenonderzoek (als het actiemechanisme van het middel daar aanleiding toe geeft). Dit is relevant omdat het gebruik van farmacologische biomarkers in het geneesmiddelenonderzoek de kwaliteit van het onderzoek naar nieuwe middelen voor onder andere epilepsie, pijn, ALS, en myasthenia gravis, kan verbeteren.