

Het alerte brein - Een MRI onderzoek naar de neurale correlaten van alertheid in narcolepsie patiënten

Gepubliceerd: 05-06-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het verkrijgen van meer inzicht in de regulatoire mechanismen die een rol spelen in alertheid en slaapresistentie in narcolepsiepatiënten. Hiertoe zullen, voor het eerst, gecombineerde EEG/fMRI-metingen worden verricht...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Slaapstoornissen (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40453

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Alertheid en slaapresistentie in het narcoleptische brein

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

slaapstoornis; hypersomnie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Persoonlijk budget van Dr. G.J. Lammers

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alertheid, fMRI, kataplexie, narcolepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Alle ruwe vigilantiedata wordt opgeslagen, maar de hoofduitkomst voor de SART zal bestaan in het totale aantal foute reacties. De vergelijking tussen patiënten en controles zal worden geanalyseerd middels een meervoudig regressiemodel die het aantal pogingen meeneemt in de berekening.

De MRI data worden geanalyseerd met een spatiotemporeel onafhankelijke componentsanalyse. Hier wordt de MRI data van de patiënten en controlepersonen tegen elkaar uitgezet en vergeleken met daarvoor gemaakte software.

Secundaire uitkomstmaten

Voor de aanvang van de scan worden de proefpersonen onderworpen aan een leestest voor het bepalen van het (verbale) IQ en aan een bepaling van de slaperigheid middels de Epworth Sleepiness Scale (ESS). Deze twee uitkomstmaten worden niet gebruikt om de groepen onder te verdelen, maar zullen in een later stadium in de analyse worden gebruikt als basis voor de andere uitkomsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Narcolepsie met kataplexie (NC) is een primaire slaapstoornis die wordt veroorzaakt door een verlies van hypocretine-producerende neuronen in de hypothalamus. Deze neuronen projecteren naar hersengebieden die een rol spelen in aandacht, cognitie en de regulatie van slaap-waak gedrag. Een verminderde

activiteit in deze gebieden door een verlies van hypocretinesignalling kan de karakteristieke symptomen als overmatige slaperigheid overdag, de kataplexie en andere symptomen van narcolepsie veroorzaken. Dit onderzoek richt zich met name op de overmatige slaperigheid en de verstoorde vigilantie.

Tot nog toe zijn geen consistente structurele veranderingen aangetoond in de hersenen van narcolepsiepatiënten. Onderzoeken die gebruik maken van voxel-based morphometry (maakt statistische vergelijkingen van lokale weefselsamenstelling mogelijk [hersenschors, witte stof of hersenvloeistof]) op basis van MRI scans, laten over het hele brein verschillende resultaten zien. Waar sommige studies verminderingen vonden in het volume van grijze stof in de hypothalamus, thalamus, nucleus accumbens en fronto-temporale gebieden, konden anderen deze resultaten niet of slechts ten dele reproduceren. Op functioneel niveau zijn onduidelijke resultaten verkregen in het rustende narcoleptische brein, die over het algemeen de anatomische bevindingen bevestigen. Echter, totnogtoe zijn geen functionele studies verricht naar de neurale basis van de regulatie van slaperigheid en alertheid in narcolepsiepatiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het verkrijgen van meer inzicht in de regulatoire mechanismen die een rol spelen in alertheid en slaapresistentie in narcolepsiepatiënten. Hiertoe zullen, voor het eerst, gecombineerde EEG/fMRI-metingen worden verricht in narcolepsiepatiënten en gematchte controlepersonen.

Onderzoeksopzet

Na telefonische screening voor inclusie- en exclusiecriteria zullen de proefpersonen informatie ontvangen over het doel en de methoden van dit onderzoek. Indien de proefpersonen mee willen doen zal toestemming worden gevraagd (informed consent).

De proefpersonen die voldoen aan de criteria en toestemming hebben verleend zullen worden uitgenodigd om naar het Spinoza Centrum voor Neuroimaging te komen, zoals van tevoren gepland in overleg met de onderzoeker en het instituut. Het is noodzakelijk dat de patiënten stoppen met het gebruik van medicatie tenminste 14 dagen voor aanvang van de studiedag. Daarnaast is het voor alle proefpersonen niet toegestaan in de 24 uren voorafgaand aan de afspraak cafeïnehoudende dranken te gebruiken.

Gedurende de studie zullen alle proefpersonen een verbale IQ-test ondergaan (National Adult Reading Test [NART]) en een bepaling van de slaperigheid overdag naar de Epworth Sleepiness Scale (ESS). Deze twee uitkomstmaten zullen niet gebruikt worden om de studiegroepen categorisch onder te verdelen, maar als basis voor de analyse in een later stadium.

De proefpersonen zullen worden getest in de middag. De personen zullen na de lunch binnen komen op het instituut en de IQ en ESS bepalingen ondergaan. Nadat

de proefpersonen worden voorzien van een net met EEG-elektroden zullen de personen in de MR scanner worden geplaatst en zal het studieprotocol worden geïnitieerd.

- fMRI en EEG metingen -

De proefpersonen zullen gescand worden door middel van een 3 T Philips MR scanner. Dit systeem includeert een computer om visuele en geluidsstimuli te genereren en de reacties van de proefpersonen te registreren, een beamer om visuele stimuli te genereren in de MR kamer, een MR-compatibele hoofdtelefoon voor geluidsstimuli, een scherm om visuele stimuli te genereren en antwoordapparaten voor het registreren van de handmatige reacties. Van bloedzuurstofverzadiging afhankelijke veranderingen (BOLD) zullen worden geregistreerd door de MR scanner. Het EEG zal worden opgenomen door middel van een MR-compatibel systeem. Slaap zal worden vastgesteld volgens de 2007 American Academy of Sleep Medicine criteria, daarbij gebruik makend van polysomnografische software, daarbij de slaapstadia scorend in 30 s epochs in overeenstemming met de huidige richtlijnen. Oogtracering zal worden gebruikt om te bepalen of de proefpersonen hun ogen open of gesloten hebben en of hun ogen gefocusseerd zijn of dwalen.

Het scannen zal worden geïnitieerd met 5 minuten anatomische scan, gevolgd door een scan in rust (5 minuten) en het experiment (ongeveer 25 minuten).

- Sustained Attention to Response Task (SART) -

Het is aangetoond dat de SART een goede methode is om aandacht en alertheid te bepalen. Voor en na de SART uitvoering zal een leeg scherm met een gecentreerde witte stip geprojecteerd worden. De SART bestaat in blokken van 30 seconden met twee verschillende moeilijkheidsgraden en 30 s blokken waarin geen actie ondernomen hoeft te worden. Een cijfer van 1 tot 9 wordt in het wit geprojecteerd op een zwarte achtergrond. Elk van de negen cijfers zal een gelijk aantal keren worden geprojecteerd in een willekeurige volgorde. De grootte van het cijfer zal willekeurig variëren tussen 52, 72 en 144 punten. De cijfers worden in een van tevoren bepaalde, quasi-willekeurige volgorde gepresenteerd, zo dat cijfers niet in clusters van identieke waarden worden gepresenteerd. Elk cijfer wordt 250 ms gepresenteerd, gevolgd door 900 ms leeg scherm. De proefpersoon moeten reageren door elke keer als een cijfer gepresenteerd wordt op een knop te drukken, behalve als het cijfer *3* gepresenteerd wordt, voordat het volgende cijfer wordt geprojecteerd. Daarnaast wordt een tweede moeilijkheidsniveau aangebracht in de SART, waarin de cijfers slechts 100 ms te zien zijn. De andere temporele karakteristieken blijven identiek in beide moeilijkheidsgraden.

De proefpersonen zullen bij de instructie te horen krijgen dat evenveel aandacht gegeven moet worden aan de snelheid alsook aan de nauwkeurigheid van het uitvoeren van deze taak. De foutscore van de SART bestaat in het totale aantal fouten: het totale aantal keren dat de knop werd ingedrukt wanneer een *3* gepresenteerd werd plus het aantal keren dat de knop niet werd ingedrukt terwijl dat wel had gemoeten.

- Vechten tegen slaap -

Na de SART worden de proefpersonen gevraagd om 5 minuten lang in elkaar afwisselende blokken van 30 seconden tegen slaap te vechten en te rusten. Voor elk *vecht-tegen-slaap* blok worden proefpersonen indien nodig gewekt. Na het laatste blok mogen de proefpersonen in slaap vallen en blijven slapen, tot 15 minuten verstreken zijn.

- DTI -

Naast de functionele parameters wordt ook diffusion tensor imaging (DTI) toegepast. Deze techniek maakt het mogelijk om specifiek witte stof karakteristieken te analyseren.

- MRS -

Door middel van magnetic resonance spectroscopy (MRS) worden GABA en glutamaat (twee belangrijke neurotransmitters) concentraties gemeten in beide amygdalae en in de hypothalamus.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen worden onderworpen aan een MRI scan. De totale scantijd zal ongeveer 50 minuten bedragen. Aan het uitvoeren van een MRI-onderzoek zijn geen risico's verbonden. De kans bestaat echter wel dat de onderzoeker afwijkingen constateert in de anatomische MRI scan. De onderzoeker is echter niet medisch onderlegd en zal dus het grootste deel van de kleine, sub-klinische afwijkingen niet opmerken. In het geval dat een afwijking wordt vermoed zal de behandelend arts ingelicht worden over de situatie.

Bij voorkeur worden onbehandelde patiënten geïnccludeerd in de studie, hetgeen het eventuele ongemak van het stoppen van de medicatie ondervangt. De patiënten en andere proefpersonen worden gevraagd enkele korte vragenlijsten invullen alvorens de scan zal worden uitgevoerd. Alle proefpersonen zullen worden voorzien van een EEG-elektroden net en zullen een MRI scan ondergaan. Deze methoden brengen naast het halve uur stil liggen en het uitwassen van de EEG gel geen ongemakken of risico's met zich mee.

Het belang voor de patiënten bestaat hierin, dat meer inzicht wordt verkregen in de neurobiologie van de personen die inderdaad last hebben van een verminderd vermogen gedurende waken, waarna eventueel vervolgonderzoek naar alternatieve of additieve medicatie kunnen worden geïnitieerd om de kwaliteit van leven voor de betreffende patiënten te vergroten.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor patiënten:

- gediagnostiseerde narcolepsie-kataplexie, in overeenstemming met de Internationale Klassificatie van Slaapstoornissen - Tweede Editie (ICSD-) criteria;
 - bevestigd hypocretine-deficiënt
 - tussen 18 en 65 jaar oud;
 - onbehandeld of bereid de medicatie tenminste 14 dagen voor aanvang van de studiedag te stoppen;
 - normaal of naar normaal gecorrigeerd zicht;
- ondertekende toestemmingsverklaring.; Voor gezonde controlepersonen:
- tussen 18 en 65 jaar oud;
 - normaal of naar normaal gecorrigeerd zicht;

- gematched met de patiënten wat leeftijd en geslacht betreft;
- ondertekende toestemmings verklaring.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gebruik van hypnotica of andere slaap-waak actieve middelen;
- jonger dan 18 of ouder dan 65 jaar;
- diagnose van ongecorrigeerde visuele problemen (bij-/verziendheid, perifere zichtproblemen of blindheid), cilindrische correcties sterker dan -1 dpt of prismatische correcties;
- huidige diagnose van gegeneraliseerde angststoornis, depressieve of andere psychiatrische aandoeningen;
- acute, instabiele medische condities of serieuze chronische diagnoses;
- contra-indicaties voor MR onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2014
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL46982.058.14