

Bepaling van vigilantie met behulp van pupillometrie in epilepsie, idiopatische hypersomnie en narcolepsie

Gepubliceerd: 14-07-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primaire onderzoeksvraag Zijn verschillen in vigilantie in narcolepsie type 1 and 2, idiopatische hypersomnie and epilepsie met alleen aanvallen gedurende de nacht, terug te zien in verschillen met betrekking tot reactie van de pupillen tot licht,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47847

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vigilantie bij epilepsie, idiopatische hypersomnie en narcolepsie

Aandoening

- Overige aandoening
- Hypothalamus- en hypofyse-aandoeningen
- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, idiopatische hypersomnie, Narcolepsie, overmatige slaperigheid overdag

Aandoening

Epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Pupillometrie, Slaapstoornissen, Vigilantie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is reactie op licht, gemeten aan de hand van de pupillator. Hiermee wordt de pupil diameter gemeten wanneer deze wordt blootgesteld aan rood en blauw licht, resulterend in een zogenaamde "Post-illumination Pupillary Response (PIPR)" (Van der Meijden et al., 2015).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn de vigilantie gemeten door met behulp van de SART (totale error score Van Schie et al., 2012) en het ESS. Hiernaast maken we gebruik van het MCTQ, om de inzicht te krijgen in het dagelijkse slaap/waak ritme van de proefpersonen, het PSQI, waarin proefpersonen subjectieve en persoonlijke ervaring over slaapkwaliteit kunnen aangeven en de FSS, die vermoeidheid meet.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Excessieve slaperigheid, algemene vermoeidheid en een verminderde alertheid zijn veelvoorkomende maar slecht begrepen kenmerken van zowel epilepsie als verschillende slaapstoornissen. Deze symptomen hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven in patiënten met deze ziekten, maar ze worden nauwelijks onderzocht in studies. Dit protocol heeft als doel de beoordeling van deze

klachten te kunnen verbeteren.

Type 1 narcolepsie, een chronische neurologische stoornis, wordt veroorzaakt door het verlies van hypocretine neuronen in de laterale hypothalamus, wat leidt tot kataplexie, verminderde vigilantie en overmatige slaperigheid overdag. Hypocretine neuronen vertonen activiteit tijdens waakzaamheid en stimuleren neuronen in de cortex, het basale voorbrein, de hypothalamus en de hersenstam. Patiënten met type 2 narcolepsie ervaren ook overmatige slaperigheid overdag en verminderde vigilantie, maar geen kataplexie. Bovendien zijn deze patiënten ook niet hypocretine deficiënt (Scammell, 2015).

Idiopathische hypersomnie patiënten zijn net zoals narcolepsie patiënten ook overmatig slaperig en vertonen verminderde vigilantie, er echter nog geen oorzaak voor hun symptomen gevonden.

Patiënten met epilepsie kunnen tekenen van verminderde vigilantie vertonen, terwijl er geen structurele gebreken in het hypocretine systeem kunnen worden gevonden. Er wordt verondersteld dat de verminderde vigilantie in deze groep wordt veroorzaakt door nachtelijke epileptische aanvallen, leidend tot slaap deprivatie (Altena et al., 2008), of door bijwerkingen van anti-epileptica (Loring&Meador, 2001).

Alle hierboven genoemde neurologische stoornissen kunnen als model dienen om de kennis over het biologische substraat van vigilantie te verbeteren.

De circadiane modulatie van vigilantie wordt gestuurd door de biologische klok in de suprachiasmatische nucleus (SCN) van de hypothalamus, die gesynchroniseerd wordt aan de hand van de 24h licht/donker cyclus (Moore et al., 1995). Deze 'foto-entrainment' wordt georkestreerd door lichtgevoelige ganglion cellen in de retina (ipRGCs) die het fotopigment melanopsine (piek gevoeligheid ~480nm) afscheiden, waardoor informatie over lichtintensiteiten direct van de retina naar de biologische klok wordt getransporteerd (Lucas et al., 2001).

De functionaliteit van deze melanopsine fototransductie kan worden achterhaald aan de hand van metingen van de aanhoudende pupil constrictie na blauw licht, een eigenschap van de pupilreflex, kenmerkend voor het melanopsine systeem. Dit fenomeen wordt ook wel het *Post-Illumination Pupil Response* (PIPR) (Gamlin et al., 2007) genoemd.

Individuele verschillen in de functionaliteit van deze fototransductie worden geassocieerd met individuele verschillen in het circadiane ritme (Van der Meijden et al., 2016), leidend tot de hypothese dat veranderde circadiaanse modulatie van vigilantie in narcolepsie kan worden veroorzaakt door verschillen in de functionaliteit van het melanopsine fototransductie systeem.

Wanneer de ipRGCs worden geactiveerd door licht, reguleren zij, door middel van melanopsine, de pupil diameter door activatie van de olijfkern (OPN) (Hattar et al., 2006). Er wordt ook gehypothetiseerd dat hypocretine effect heeft op de vigilantie door hun aanwezigheid in ipRGCs (Liu et al., 2011; Savaskan et al., 2004).

Verbindingen tussen het hypocretine en melanopsine systeem werden bevestigd in 2011, toen Liu en zijn collega*s hypocretine aantoonde in ipRGCs die ook het fotopigment melanopsine bevatten.

De PIPR na blauw licht zal worden gemeten in de volgende zes groepen: (1) type 1 narcolepsie; (2) type 2 narcolepsie; (3) idiopathische hypersomnie; (4) epilepsie met alleen aanvallen overdag; (5) epilepsie met alleen aanvallen s*nachts en (6) gezonde controles, door gebruik te maken van een gevalideerd pupillometrie paradigma. Hiernaast zal het vigilantieniveau in de hierboven genoemde groepen worden achterhaald aan de hand van de *Sustained Attention to Response Task* (SART; Fronczek et al., 2006) en vragenlijsten.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de functionaliteit van de ipRGCs mogelijk gemedieerd wordt door het hypocretine systeem. Omdat type 1 narcolepsie patiënten een hypocretine deficiëntie hebben, wordt er gehypothetiseerd dat dit direct invloed zal hebben op de ipRGC functionaliteit. Er wordt verwacht dat de PIPR van type 1 narcolepsie patiënten afwijkt van de PIPR van de type 2 narcolepsie patiënten en alle andere hierboven genoemde stoornissen waarbij sprake is van verminderde vigilantie, maar geen hypocretine deficiëntie; en dat alle groepen verschillen tonen ten aanzien van de gezonde controles en epilepsie patiënten met alleen aanvallen overdag.

Doel van het onderzoek

Primaire onderzoeksvraag

Zijn verschillen in vigilantie in narcolepsie type 1 and 2, idiopathische hypersomnie and epilepsie met alleen aanvallen gedurende de nacht, terug te zien in verschillen met betrekking tot reactie van de pupillen tot licht, gemeten als de PIPR, in vergelijking met de gezonde controles en epilepsie met alleen aanvallen gedurende de dag?

Secondaire onderzoeksvraag

Wat zijn de verschillen in vigilantie, gemeten aan de hand van de SART, tussen narcolepsie type 1 and 2, idiopathische hypersomnie, epilepsie met alleen aanvallen overdag óf alleen aanvallen gedurende de nacht en gezonde controles? Is er een verschil tussen hypocretine deficiënte proefpersonen (narcolepsie type 1) en de groepen die deze hypocretine deficiëntie niet vertonen?

Onderzoeksopzet

Kleur-deficiëntie test

Om er zeker van te zijn dat de proefpersonen geen kleur-deficiëntie hebben, zal er gebruik worden gemaakt van Richmond HRR platen. De eerste tien platen zijn voldoende om een eventuele kleurenblindheid te kunnen bepalen.

Vragenlijsten

Dit experiment zal vervolgd worden door de volgende vragenlijsten:

- The Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) (Roenneberg et al., 2003)
- The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al., 1988)
- The Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991)
- The Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp, 1989)

De MCTQ geeft inzicht in het dagelijks leven en de circadiaanse ritme, de PSQI achterhaalt de subjectieve slaapkwaliteit in de vorm van een zelf reportage, de FSS meet vermoeidheid en de ESS meet de slaperigheid gedurende de dag.

The Sustained Attention to Response Task (SART)

De SART is een volgehouden aandachtstaak en zal twee keer worden afgenomen. Op een zwart computerscherm verschijnen in willekeurige volgorde en verschillende grootte, witte cijfers tussen de 1 en de 9. De proefpersonen worden gevraagd te reageren wanneer de cijfers verschijnen, door op een toets te drukken, behalve bij verschijning van nummer 3. Het totaal aantal fouten (the totale error score) bestaat uit fouten gemaakt in go en een no-go trials, waarbij verminderde vigilantie in narcolepsie en andere slaap stoornissen kan worden gedetecteerd (Van Schie et al., 2012).

Pupillometry

Het protocol waarbij sprake is van blootstelling aan licht heeft een duur van 15 minuten. Het rechteroog wordt blootgesteld aan 3 minuten dimlicht, vervolgens 1 minuut baseline donker, opgevolgd door rood licht voor 20 seconden en 2 minuten baseline donker. Dit protocol wordt herhaald met blauw licht. De diameter van het linker pupil wordt continu gemeten door infrarood LED licht en een digitale camera. Om eventuele risico's te vermijden, zijn de maximale licht intensiteiten onder de aanbevelingen van de American National Standard (ANSI-2007) voor rood, blauw en infrarood belichting.

Vanaf de baseline en de post-blauw pupil diameter, worden twee primaire PIPR uitkomstparameters berekend (Van der Meijden et al., 2015):

1. PIPR-mm = baseline pupil diameter - post blauw pupil diameter
2. PIPR-% = $100 * \text{PIPIR-mm} / \text{baseline pupil diameter}$

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

SEIN, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Achterweg 5
Heemstede 2103SW
NL

Wetenschappelijk

SEIN, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Achterweg 5
Heemstede 2103SW
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)

Proefpersonen zijn > 18 jaar

Proefpersonen zijn behoren tot één van de volgende groepen,

1. Epileptische patiënten met aanvallen overdag gedurende min. één jaar
2. Epileptische patiënten met aanvallen tijdens de nacht gedurende min. één jaar
3. Type 1 narcolepsie patiënten
4. Type 2 narcolepsie patiënten
5. Idiopathische hypersomnie patiënten
6. Gezonde controles

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Kleur-deficiëntie

- Recente (< 8 weken) veranderingen in vigilantie-beïnvloedende medicijn gebruik
- Gebruik maken van oogdruppels
- Niet in staat te zitten
- Aandoeningen met kleur-deficiënties en slaapstoornissen, behalve narcolepsie en idiopathische hypersomnie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-03-2019
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL57441.058.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 20-02-2020
Datum resultaten gemeld: 18-02-2021
Totaal aantal deelnemers: 47

Datum eerste publicatie onderzoek
18-02-2021