

Het slaperige brein: Een beeldvormingsstudie naar centrale aandoeningen gekenmerkt door hypersomnolentie

Gepubliceerd: 23-07-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is om niet invasieve neuroimaging biomarkers en onderliggende ziektemechanismen te identificeren die patiënten met centrale hypersomnolentiaandoeningen (narcolepsie type 1, narcolepsie type 2, idiopatische hypersomnie)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49234

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Beeldvorming bij centrale aandoeningen gekenmerkt door hypersomnolentie

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

centrale hypersomnolentie, narcolepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: The principal researcher in Canada (Dr. Dang-Vu) received funding from the Canadian government-related funding agency to carry out this research project.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EEG, Hypersomnolentie, MRI, Narcolepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van de studie is om niet invasieve MRI-gerelateerde neurale biomarkers te identificeren van patiënten met narcolepsie type 1, narcolepsie type 2 en idiopatische hypersomnie, in vergelijking met gezonde controles en acuut slaap gedepriveerde controles. Om een betrouwbare en uitgebreide combinatie aan mogelijke markers te onderscheiden, zullen de volgende beeldvormingstechnieken worden gebruikt:

- Hersenactiviteit gedurende de slaap-waakcyclus, gebruikmakend van simultane EEG-fMRI
- Hersenactiviteit gedurende waak met fMRI, vooral tijdens een vigilantie- en een beloningsgerichte geheugentaak
- Lokale breinvolumes en corticale dikte met behulp van MRI morfometrie.
- Witte stof connectiviteit met DTI
- Brein netwerk connectiviteit met behulp van structural covariance analyses en functionele resting-state connectiviteit.
- Lokale GABA niveaus in de mediale prefrontale cortex en de posteriore cingulate cortex met MRS

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksmaten zullen bestaan uit:

- De relatie tussen de neurale activatiepatronen en prestaties op de cognitieve taken
- De relatie tussen de neurale activatiepatronen en de klinische parameters (o.a. ziekteduur, subjectieve slaperigheid en de depressie- en angstscores)
- Effect van slaapinertie op de prestatie op de beloningsgerichte geheugentaak
- Het verschil in moleculaire samenstelling van uitgeademde lucht tussen patiënten met NT1, NT2 en IH, en in vergelijking met beide controlegroepen.
- Het effect van acute slaapdeprivatie op de moleculaire samenstelling van uitgeademde lucht bij gezonde controled deelnemers.

Als een verkennende uitkomstmaat zal de patiëntengroep met idiopatische hypersomnie opgedeeld worden in een groep met korte (< 11 uren) en met lange (> 11 uur) slaap, waarbij de hersenkenmerken met elkaar zullen worden vergeleken, zoals beschreven in de primaire uitkomstmaten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Centrale hypersomnolentiaandoeningen worden gekarakteriseerd door overmatige slaperigheid overdag ondanks een normale timing van nachtelijke slaap. Dit resulteert in zwaar verstoord functioneren overdag. Er wordt onderscheid gemaakt tussen drie verschillende soorten centrale hypersomnolentie: narcolepsie type 1, narcolepsie type 2, en idiopatische hypersomnie. Narcolepsie type 1 ontstaat door verlies van de hypocretine producerende neuronen. De ziektemechanismen die resulteren in narcolepsie type 2 en idiopatische hypersomnie zijn echter onbekend en waarschijnlijk liggen verschillende oorzaken ten grondslag aan deze fenotypes.

De neurale kenmerken onderliggend aan enkel narcolepsie type 1 zijn tot op heden onderzocht, waarbij gebruik gemaakt is van kleine groepen. De relatie van deze bevindingen met andere centrale hypersomnolentiaandoeningen is onbekend. Aangezien onderscheidende kenmerken tussen narcolepsie type 2 en idiopathische hypersomnie vooralsnog niet duidelijk zijn, ontstaat de vraag in hoeverre de huidige diagnostische richtlijnen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) daadwerkelijk twee aparte entiteiten definiëren of dat een heterogene groep patiënten arbitrair wordt gesplitst. Dit wordt verder onderbouwt doordat > 50% van de patiënten met narcolepsie type 2 of idiopathische hypersomnie van diagnose verandert na het opnieuw uitvoeren van diagnostiek. In de toekomst zouden de neurale kenmerken die ten grondslag liggen aan centrale hypersomnieaandoeningen mogelijk kunnen helpen het ziektebegrip te vergroten en de diagnostische classificatie en behandelopties te verbeteren. Daarnaast zal ook het ademprofiel van deze verschillende patiëntengroepen met elkaar vergeleken worden. Indien de verschillen hierin tussen de groepen robuust en sensitief zijn, dan kan de diagnostiek in de toekomst hier mogelijk mee verbeterd worden.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om niet invasieve neuroimaging biomarkers en onderliggende ziektemechanismen te identificeren die patiënten met centrale hypersomnolentiaandoeningen (narcolepsie type 1, narcolepsie type 2, idiopathische hypersomnie) onderscheiden van gezonde controles en acuut slaap gedepriiveerde controles.

Onderzoeksopzet

Cross-sectioneel multicenter onderzoek met geharmoniseerde dataverzameling op twee locaties (Nederland & Canada), waarbij drie patiëntengroepen (narcolepsie type 1, narcolepsie type 2 en idiopathische hypersomnie) en één groep gezonde controled deelnemers. De gezonde controled deelnemers zullen het studieprotocol twee keer doorlopen, één keer met een regulier slaap-waakpatroon en één keer na een nacht van acute slaap deprivatie (<4 uur slaap). De studie zal bestaan uit één week actigrafie, waarna alle deelnemers meerdere klinische en cognitieve vragenlijsten in zullen vullen en twee MRI sessies zullen ondergaan. Ook zullen zij een korte ademhalingsmeting ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemers bestaat uit:

- Teken en informed consent (thuis voor patiënten, bij het VUmc voor controles, minimale belasting)
- Dragen actigraaf en bijhouden slaapdagboek (thuis, duur: 1 week, minimale belasting)
- Bezoek aan het Spinoza Centre (totale duur: ±4 uur; voorbereidend vooraf aan

MRI ± 1 uur, MRI protocol inclusief pauze ± 2 uur en 40 minuten). Het MRI protocol zal uit twee sessies (respectievelijk 78 en 38 minuten) bestaan, gescheiden door een korte pauze van 1 uur. Tijdens de eerste sessie zullen simultaan EEG-metingen worden verricht.

In totaal zullen de onderzoekshandelingen voor patiënten in ongeveer 2-3 weken plaatsvinden (exacte duur afhankelijk van de precieze snelheid van tekenen informed consent en beschikbaarheid MRI scanner).

De controled deelnemers zullen het bovengenoemde protocol twee keer doorlopen (ondertekenen van het informed consent zal slechts 1 keer gebeuren), met hiertussen een pauze van ongeveer 2 weken (zonder studiehandelingen). Vooraf aan 1 van deze bezoeken zal de controled deelnemer (gedurende 1 nacht) thuis partiel slaap gedeprimeerd worden (< 4 uur slaap). In totaal komt de belasting voor controled deelnemers dus neer op: tekenen informed consent, 2x1 week dragen actigraaf en slaapdagboek, 2x4 uur bezoek aan het Spinoza Centre, 1 nacht slaapdeprivatie.

In totaal zullen de onderzoekshandelingen voor controled deelnemers in ongeveer 5-6 weken worden voltooid (exacte duur afhankelijk van de precieze datum van tekenen informed consent en beschikbaarheid MRI scanner). Deelname aan het onderzoek vergt dus een tijdsinvestering.

Mogelijke baten voor deelnemers bestaan uit:

Naast financiële compensatie, zullen de deelnemers geen direct positief ervaren aan deelname aan de studie. Er wordt echter wel verwacht dat deelnemers een kennis willen vergaren over de neurobiologie van slaap in het algemeen en die van centrale aandoeningen gekenmerkt door hypersomnolentie.

Mogelijke risico's voor deelnemers en de wijze hoe deze geminimaliseerd proberen te worden:

- Tijdelijk stoppen met het innemen van psychoactieve medicatie (middelmatig risico). Patiënten kunnen mogelijk stress, ontweningsverschijnselen en/of toegenomen ernst van symptomen ervaren (afhankelijk van het type medicatie met name in slaperigheid, slaapduur en kataplexie frequentie). Vooraf zullen met deze patiënten mogelijke gevolgen uitvoerig worden doorgesproken. Patiënten mogen daarnaast direct na de MRI sessies hun medicatie hervatten. We hebben in deze studie ook geprobeerd om de stopperiodes te minimaliseren tot maximaal 7 dagen.

- Risico's gerelateerd aan MRI (en simultane EEG - verwaarloosbaar risico). De risico's omtrent gescand worden in een 3T MRI scanner kunnen als niet significant worden beschouwd. Simultane EEG-fMRI kan potentieel een risico voor de veiligheid van de patiënt zijn, door verhitting als een gevolg van eddy currents. Sommige mensen kunnen stress ervaren door de krappe setting van een MRI scanner. Sommigen kunnen het geluid ook als luid ervaren en er bestaat de kans dat middels de MRI en EEG scans breinafwijkingen per toeval worden

gevonden. Oververhitting zal voorkomen worden door de EEG elektrodes te verwijderen vooraf aan sequenties die een hoge SAR (specific absorption rate) tot gevolg hebben. Indien een proefpersoon claustrofobisch wordt, zal de scansessie worden afgebroken. In het geval van toevalsbevindingen zullen deze gelijk met de proefpersoon worden gedeeld.

- Risico's gerelateerd aan de nacht van partiële slaap deprivatie (alleen in de acuut slaap gedepriveerde controlegroep - laag risico):
Acute slaap deprivatie kan mogelijk stress veroorzaken en leiden tot verhoogde slaperigheid en lagere aandachtscapaciteit. Om de mogelijke risico's zo klein mogelijk te maken zal de cotoledeelnemers worden aangeraden om die dag niet actief aan het verkeer deel te nemen. De reiskosten zullen worden vergoed.

Aangezien deze studie geen klinische interventiestudie is en dat de risico's verwaarloosbaar zijn, geloven wij dat de potentiële kenniswinst over centrale aandoeningen gekenmerkt door hypersomnolentie opweegt tegen de mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1108
Amsterdam 1081HZ
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1108
Amsterdam 1081HZ
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)

Patiënten:

- Duidelijke narcolepsie type 1, narcolepsie type 2, idiopatische hypersomnie, gediagnosticeerd volgens de International Classification for Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3) criteria.
- Leeftijd tussen de 18 en 65 jaar
- Normaal of naar normaal gecorrigeerde visus
- In staat om informed consent te verlenen

Gezonde controles:

- Leeftijd tussen de 18 en 65 jaar
- Normaal of naar normaal gecorrigeerde visus
- In staat om informed consent te verlenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De volgende exclusiecriteria zijn van toepassing:

- Systeem- of neurologische aandoeningen (o.a. infecties, immuunziektes, dementie of epilepsie)

- Andere slaapaandoening:

Voor patiënten:

Eerdere REM-slaap gedragsstoornis, insomnie, obstructief slaapapneusyndroom, rusteloze benensyndroom diagnose volgens het medisch dossier.

Voor gezonde controles:

REM-slaap gedragsstoornis volgens de Single-Question Screening for REM Sleep Behaviour Disorder

Rusteloze benen volgens de Restless Legs Syndrome Screening Questionnaire (> 6 score)

Hoog risico voor obstructief slaapapneusyndroom volgens de Stop-Bang vragenlijst (> 4 score)

Insomnie volgens de Brief Insomnia Questionnaire (> 14 score)

Circadiane ritmestoornis

Korte slapers (< 6 uur gemiddeld)

Een onregelmatig slaapritme

- Ernstige psychiatrische stoornis (o.a. zware depressie, psychose of bipolaire stoornis)
- Geschiedenis met een trauma capitis, encefalopathie, intracraniële operatie, alcoholisme of middelenmisbruik
- Het werken van nachtdiensten gedurende de laatste maand
- Leeftijd < 18 of > 65 jaar
- Contra-indicatie voor MRI onderzoek (o.a. zwangerschap, metaal in het lichaam of claustrofobie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-08-2019
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL68388.029.18