

# Moduleren van een hersensysteem relevant voor de ziekte van Alzheimer.

Gepubliceerd: 17-09-2021 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Dit onderzoek heeft drie doelen: i) Het verband tussen de hersenactiviteit van locus coeruleus en veranderingen in pupilgrootte tijdens geheugen- en aandachtstaken; ii) De overlap en unieke patronen tussen locus coeruleus-gerelateerde neurale...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening                                  |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56345

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Moduleren van locus coeruleus functie

## Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Veranderingen van hersenfuncties met de leeftijd; veroudering

### Aandoening

Healthy aging

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Aandacht, Geheugen, Locus coeruleus, Pupillometrie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaten zijn de Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) respons die de hersenactiviteit tijdens de functionele taken weerspiegelt, en variaties in pupilgrootte.

De bijbehorende eindpunten zijn:

1. Bepalen van de covariantie tussen patronen van pupilgrootte en hersenactiveringspatronen tijdens de taken (gerelateerd aan doel 1).
2. De hoeveelheid en lokalisatie van voxels van hersenactivatie (de BOLD-respons) vergelijken tijdens het leren en consolideren van de associatieve geheugentaak bestaande uit gezichten en namen, en tijdens de aandachtstaak bij gezonde oudere personen (gerelateerd aan Aim 2).
3. Om de hoeveelheid en lokalisatie van voxels van hersenactivatie te vergelijken in gebieden die verband houden met de geheugentaak (de BOLD-respons tijdens consolidatie) tussen respectievelijk stimulatie condities (tvNS versus placebo en blauw verrijkt licht versus controlelicht) en te bepalen of deze patronen van functionele connectiviteit variëren met arousal (emotionele versus neutrale gezichten) (gerelateerd aan doel 3).
4. Om te bepalen of de hoeveelheid en de lokalisatie van voxels van hersenactivatie in gerelateerde regio's de aandachtstaak verschilt, gegeven de stimulatie conditie ( tijdens tvNS-sessie versus de sham-sessie en tijdens

blootstelling aan blauw verrijkt licht vs. controlelicht ) (gerelateerd aan Aim

3).

### **Secundaire uitkomstmaten**

De secundaire onderzoeksparameters van het onderzoek zijn de prestatie van de online geheugentaak en de BOLD-respons tijdens de gezichtsnaam-associatietask met de blootstelling aan blauw verrijkt licht als stimulatietechniek.

De bijbehorende eindpunten zijn:

1. Om mogelijke langdurige effecten van elke stimulatietechniek (tvNS en blauw licht) op vertraagde geheugenprestaties te evalueren.
2. De hoeveelheid en lokalisatie van voxels van taakgerelateerde hersengebieden onder transcutane nervus vagus stimulatie en blootstelling aan blauw verrijkt licht vergelijken.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

De oorzaak van de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende vorm van dementie, is nog steeds onbekend.

Neuropathologische studies geven aanwijzingen dat een klein gebied in de hersenstam, de locus coeruleus, de plaats kan zijn waar de ziekte aanvangt. Dit gebied is de enige bron van noradrenaline voor het brein, een belangrijke neurotransmitter voor arousal, maar ook voor hogere cognitieve functies. Dierenstudies en farmacologische studies hebben aangegeven dat dit gebied ook een belangrijke rol kan spelen in geheugen- en aandachtsprocessen. Maar, deze studies zijn beperkt door de spatiale resolutie (vaak groter dan het gebied), waardoor de locus coeruleus moeilijk te localiseren is. Nieuwe ontwikkelingen in de beeldvorming van de hersenen met magnetische resonantiebeeldvorming met ultrahoog veld laten nu toe om de hersenen met verbluffende precisie te onderzoeken. Niet-invasieve

nieuwe stimulatie methoden, transcutane vagus nervus stimulatie (tvNS) en blootstelling aan blauw verrijkt licht, zou invloed hebben op de locus coeruleus en zou daardoor de betrokken neuronale netwerken en dus ook de geheugen en aandacht netwerken moduleren.

## **Doel van het onderzoek**

Dit onderzoek heeft drie doelen:

- i) Het verband tussen de hersenactiviteit van locus coeruleus en veranderingen in pupilgrootte tijdens geheugen- en aandachtstaken;
- ii) De overlap en unieke patronen tussen locus coeruleus-gerelateerde neurale netwerken en andere taakgerelateerde hersengebieden tijdens geheugen- en aandachtstaken bij gezonde ouderen onderzoeken;
- iii) Het onderzoeken van veranderingen in hersennetwerken tijdens geheugen en aandachtstaken door toepassing van stimulatie methode (transcutane vagus nervus stimulation of blauw verrijkt licht).

Als secundaire doelstellingen zullen we mogelijke langdurige effecten van elke stimulatie methode (tvNS en blauw verrijkt licht) op de geheugenprestaties onderzoeken en patronen van functionele activiteit tijdens tvNS vergelijken met blootstelling aan blauw verrijkt licht, zoals uitgevoerd aan de Universiteit van Luik (ULiège).

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een observationele MRI studie met daarin een pseudo-gerandomiseerd cross-over enkele blind design en met daarin een binnen proefpersonen design (blauw verrijkt licht).

## **Inschatting van belasting en risico**

We verwachten niet dat de proefpersonen een risico lopen tijdens de studie en we verwachten ook niet dat zij baat hebben bij deelname aan deze studie. Proefpersonen worden gescreend voor claustrofobie en angsten. Indien er twijfel is, kunnen proefpersonen eerst de dummy scanner in. Proefpersonen worden geïnformeerd over onverwachte medische bevindingen. Als de proefpersoon hierover niet geïnformeerd wenst te worden, kan hij of zij niet deelnemen aan deze studie. Een statisch magnetisch veld tot 14T brengt geen schade aan biologisch weefsel. De radiofrequentie en de MRI gradienten die toegepast worden kunnen het menselijk lichaam wel opwarmen. Net zoals bij de 1.5T en 3T MRI scanners zijn er limieten aan deze radiofrequentie and gradienten bij de 7T MRI scanner. Gecertificeerde gebruikers zullen altijd onder deze limieten blijven, en daarom is de 7T veilig. Net zoals bij de 1.5T en 3T MRI scanners, kunnen er in de 7T MRI scanner geen metalen objecten gebracht worden. Proefpersonen met metalen

prothesen, pacemakers, metalen clips op de bloedvaten, metalen deeltjes in de ogen of andere metalen objecten in of op het lichaam zullen geëxcludeerd worden. Voor deelname zullen alle proefpersonen hiervoor een screeningsformulier invullen. Onder deze regels is de 7T MRI scanner veilig. Een klein percentage van de mensen (5%) kan duizeligheid ervaren bij het naar binnen gaan van de scanner. Deze symptomen zullen gereduceerd worden door het in- en uitschuiven van de proefpersoon te vertragen.

Wat betreft de transcutane vagus nervus stimulatie: het TENStem toestel is CE gecertificeerd en is geregistreerd voor deze doeleinden. Verschillende studies hebben deze methode succesvol toegepast bij gezonde mensen (inclusief ouderen), patiënten en in de MRI scanner. Voor de stimulatie volgen we de gerapporteerde parameters / instellingen de locatie van stimulatie (linker oor). Proefpersonen die deze instellingen niet tolereren worden geëxcludeerd van deze studie. Het toestel en het gebruik ervan in de 7T scanner is goedgekeurd door de veiligheidscommissie van Scannexus. Scannexus voorziet continue ondersteuning via opgeleide laboranten, die ook in staat zijn om medische ondersteuning te bieden indien nodig. Er zijn geen gekende complicaties voor transcutane vagus nervus stimulatie. Er zijn ook geen langdurige of ernstige negatieve bijwerkingen gekend. Voor de zekerheid meten we ook hartslag en ademhaling en vragen we de proefpersonen naar hun ervaringen en sensaties achteraf. For veiligheidsredenen (zowel voor de MRI als voor de stimulatie) worden proefpersonen met cardiale problemen of pacemakers geëxcludeerd. Het risico voor proefpersonen omvat tijdelijke duizeligheid (5% van de mensen), concentratieproblemen, vermoeidheid of een tintelend gevoel aan het oor. We zijn ervan overtuigd dat de risico's accepteerbaar zijn.

## Contactpersonen

### Publiek

Universiteit Maastricht

Dr. Tanslaan 12  
ET Maastricht 6229  
NL

### Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Dr. Tanslaan 12  
ET Maastricht 6229  
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)

- Gemiddelde neuropsychologische testresultaten (MMSE > 24 en Logical Memory normaal), in overeenstemming met normatieve gegevens gecorrigeerd voor leeftijd, opleiding en geslacht,
- Geen substantiële geheugenklachten (volgens de deelnemer),
- Leeftijd: tussen 60 en 80 jaar oud,
- 50% van de deelnemers mag vrouwelijk zijn,
- BMI < 28,
- Niet-roker,
- Rechtshandig,
- Gemiddeld / hoog opleidingsniveau: minimaal 12 jaar onderwijs,
- Toestemmingsformulier voor onderzoek kunnen tekenen

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van psychoactieve medicatie,
- Misbruik van alcohol en drugs,
- Cognitieve stoornissen te wijten aan alcohol of drug misbruik of misbruik van andere middelen,
- Recente transmeridiaanreizen (<2 maanden),
- Nachtploegendienst (<1 jaar),
- Diabetes,
- Hypo- / hyperspanning, hypo- / hyperschildklier indien niet stabiel,
- Hypotensie als gevolg van autonome disfunctie,
- Recente (<5 jaar) of huidige psychiatrische of neurologische stoornissen in het verleden of heden (angst, majeure depressie, schizofrenie, bipolaire

stoornis, psychotische stoornis (of behandeling ervoor), epilepsie, beroerte, ziekte van Alzheimer, ziekte van Parkinson, multiple sclerose, een operatie ingreep aan de hersenen, hersentrauma, elektroshock therapie, nierdialyse, ziekte van Ménière, herseninfecties),

- Ernstige vaataandoeningen (bijv. beroerte),
- Geschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen (bijv. ernstig hartfalen, terugkerende vasovagale syncope-episodes),
- Ernstige hartklepaandoeningen (bijv. Klepprothese of hemodynamisch relevante klepziekte, unilaterale of bilaterale vagotomie),
- Contra-indicaties voor scannen (bijv. hersenoperatie, pacemaker, metalen implantaten, claustrofobie, tatoeages, verminderd zicht (zelfs na geschikte optische correctie)),
- Contra-indicaties voor pupilmetingen en blootstelling aan licht (bijv. Cataract, glaucoom, losse retina's, oogchirurgie waarbij de spier betrokken is, penetrerende oogwonden, gebruik van cholinesteraseremmers, gebruik van anticholinerge oogdruppels, hangende oogleden die oogmeting verhinderen).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over                                          |
| Blindering:      | Enkelblind                                          |
| Controle:        | Geen controle groep                                 |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk                           |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 17-12-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 30                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 17-09-2021 |

Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

## 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             |
|--------------------|----------------|
| ClinicalTrials.gov | NCT04877782    |
| CCMO               | NL77066.068.21 |