

De rol van de locus coeruleus in geheugen

Gepubliceerd: 22-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Dit onderzoek heeft drie doelen: 1. Onderzoeken hoe de functionele interactie tussen de locus coeruleus en andere hersengebieden tijdens verschillende geheugenfasen (leren, opslaan en terug ophalen) verandert in patiënten met de ziekte van Alzheimer...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47689

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Locus coeruleus en geheugen

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

De ziekte van Alzheimer; dementie

Aandoening

prodromale fase van de ziekte van Alzheimer / preklinische fase

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Vernieuwingsimpuls; VENI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie, Geheugen, Locus coeruleus, Noradrenaline

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

- prestatie op de MRI geheugentaak (gemiddelde reactietijden en accuratesse)
- the Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) respons: deze respons reflecteert hersenactiviteit tijdens de geheugentaak
- geheugenpresteren op episodische geheugentaken
- noradrenaline niveaus

In deze studie zal onderzocht worden:

- hoe de locus coeruleus interacteert met andere hersengebieden tijdens geheugenpresteren en wat de verschillen zijn tussen patiënten met de ziekte van Alzheimer en gezonde controles
- hoe noradrenaline niveau's veranderen tijdens geheugenprestaties en hoe dit het hersenfunctioneren medieert
- welke delen van het geheugennetwerk onder invloed staan van transcutane vagus nervus stimulation (eenmalig) and of dit anders is in patiënten met de ziekte van Alzheimer, wanneer vergeleken met gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten hebben betrekking op de anatomische eigenschappen van de locus coeruleus: grijze stof volume, vorm eigenschappen en hun correlatie met neuropsychologische scores.

De onderzoeksvragen hierbij zijn:

1. Is er een verschil in grijze stof volume en vormeigenschappen van de locus coeruleus tussen beide groepen?
2. Zijn deze anatomische verschillen gerelateerd aan de neuropsychologische scores?

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 geheugenfunctioneren. Maar, deze studies zijn beperkt door de spatiele resolutie (vaak groter dan het gebied), waardoor de locus coeruleus moeilijk te localiseren is. Nieuwe ontwikkelingen in de beeldvorming van de hersenen laten nu toe om de hersenen met verbluffende precisie te onderzoeken. Een niet-invasieve nieuwe stimulatie methode, transcutane vagus nervus stimulatie, zou invloed hebben op de locus coeruleus en zou daardoor de betrokken neuronale netwerken en dus ook het geheugen beïnvloeden.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek heeft drie doelen:

1. Onderzoeken hoe de functionele interactie tussen de locus coeruleus en andere hersengebieden tijdens verschillende geheugenfasen (leren, opslaan en terug ophalen) verandert in patiënten met de ziekte van Alzheimer, vergeleken met gezonde controles
2. Associaties tussen noradrenaline, geheugenpresteren en hersenfunctioneren onderzoeken. Het doel is om te onderzoeken hoe acute niveau's van noradrenaline veranderen tijdens de verschillende geheugenfasen en of dit een voordeel heeft voor de prestatie. Daarnaast willen we onderzoeken of de interactie tussen noradrenaline, geheugenprestatie en hersenfunctioneren anders is in patiënten met de ziekte van Alzheimer, in vergelijking met gezonde oudere mensen.
3. Het onderzoeken van de neuronale correlaten van transcutane vagus nervus

stimulatie, met een speciale focus op de connectiviteit tussen de mediale temporale gebieden en de locus coeruleus in zowel gezonde ouderen als in patiënten met de ziekte van Alzheimer. Hierin zal een experimentele conditie (stimulatie) vergeleken worden met een sham conditie in een pseudo-gerandomiseerd cross-over design.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele MRI studie met daarin een pseudo-gerandomiseerd cross-over design voor het stimulatie onderdeel.

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. Ook al is dit toestel al in de MRI scanner gebruikt, toch zullen we deze studie niet starten totdat Scannexus het toestel formeel MRI-compatibel heeft verklaard. 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 bloeddruk 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
Maastricht 6229ET
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229ET
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 de patienten:

- diagnose van prodromale ziekte van Alzheimer (gebaseerd op de laatste onderzoekscriteria)
- Clinical Dementie Rating score van 0.5
- Score van 23 op de Mini-Mental State Examination and in staat om eigen beslissingen te kunnen nemen
- tussen 60 en 85 jaar oud
- 50% van de deelnemers mag vrouwelijk zijn
- rechtshandig
- gemiddeld opleidingsniveau
- toestemmingsformulier voor onderzoek kunnen tekenen; Voor de gezonde controle groep:
- gemiddelde neuropsychologische test resultaten
- geen verhoogde geheugenklachten
- leeftijd: tussen 60 en 85 jaar oud
- 50% van de deelnemers is vrouwelijk
- rechtshandig
- gemiddeld opleidingsniveau
- toestemmingsverklaring getekend hebben voor deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- sterk verminderd zicht
- gebruik van psychoactieve medicatie
- misbruik van alcohol of drugs
- cognitieve stoornissen te wijten aan alcohol of drug misbruik of misbruik van andere middelen
- psychiatrische of neurologische stoornissen in het verleden of heden (majeure depressie, schizofrenie, bipolaire stoornis, psychotische stoornis, epilepsie, beroerte, ziekte van Parkinson, multiple sclerose, een operatieve ingreep aan de hersenen, hersentrauma, electroshock therapie, nierdialyse, ziekte van Meniere, herseninfecties)
- ernstige vasculaire ziekten (bijvoorbeeld beroerte)
- cardiale ziekten of de aanwezigheid van pacemakers
- contra-indicaties voor scannen (hersenoperaties, pacemaker, metalen implanten, claustrofobie, tatoeages)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-01-2017
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2016
Soort:	Amendement
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	NCT:nognietvrijgegeven(nagoedkeuringMETC)
CCMO	NL51297.068.14