

Een onderzoek naar de invloed van hoogfrequente borstwandschommelingen op de klaring van cerebrospinale vloeistof biomarkers; trillen van de borst ipv borstwandschommelingen

Gepubliceerd: 23-12-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Beoordelen van amyloïdbeta klaring van CSF naar serum in reactie op HFCWO in gezonde vrijwilligers:- Verandering in amyloid beta 40 (ng/ml) in CSF ten opzichte van de uitgangswaarde. Beoordelen van endogene eiwit biomarker klaring van CSF naar serum...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51372

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cerebrospinale vloeistof biomarker klaring

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Hersenvocht klaring

Aandoening

Method Development

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre For Human Drug Research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Cerebrospinale vloeistof

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering in neurofilament lichte keten
- Verandering in amyloïde beta
- Verandering in tau
- Verandering in de totale hoeveelheid neurale afgeleide exosomen.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De uitstroom van cerebrospinaal vocht (CSF) uit het centrale zenuwstelsel (CZS) staat al geruime tijd in de belangstelling vanwege de cruciale rol ervan in de CZS-homeostase. De paden voor de afvoer van CSF naar de perifere circulatie zijn uitgebreid bestudeerd, maar nog niet volledig opgehelderd. Momenteel wijst het sterkste bewijs op klaring via perineurale uitstroomroutes langs zenuwschachten, over arachnoïde villi, via dural lymphatics en mogelijk door terugkeer in het CZS-parenchym via het glymfatische systeem. Uit de meeste studies over perineurale uitstroomroutes is gebleken dat zowel de nervus olfactorius als de nervus opticus grote locaties voor de afvoer van liquor kunnen zijn. Weinig studies hebben zich echter gericht op perifere uitstroomroutes van CSF (PCOPs) langs de hersenstam en het ruggenmerg, waar ook perineurale routes langs meerdere craniale en spinale zenuwen zouden bestaan.

Differentiële uitstroomroutes bemiddelen de klaring van verschillende moleculaire CSF-klassen, aangezien in vivo is aangetoond dat er grootte-afhankelijke verschillen zijn in de snelheid van de uitstroom van moleculen uit CSF.

CSF dient gedeeltelijk om verschillende toxische metabolieten en eiwitten uit het CZS-parenchym te verwijderen. Accumulatie van dergelijke toxische metabolieten zou een rol spelen bij diverse neurodegeneratieve ziekten. CSF-meting van verschillende toxische moleculen als ziektebiomarkers is in feite gemeengoed in de klinische diagnose. Volgens een onlangs weer opgedoken hypothese zou de A β -accumulatie bij de ziekte van Alzheimer (AD) niet alleen het gevolg kunnen zijn van een verhoogde productie van A β , maar ook van een verminderde klaring van de liquor uit het CZS. Er is inderdaad aangetoond dat de klaring van A β bij AD-patiënten aanzienlijk lager is dan bij de gezonde bevolking. Evenzo werd in eerder onderzoek een veranderde CSF-dynamiek gevonden bij amyotrofe laterale sclerose patiënten. Voorts is gebleken dat veroudering gepaard gaat met een verminderde klaring van de liquor bij de mens, hetgeen in belangrijke mate kan bijdragen tot de leeftijdsgebonden vermindering van de A β -klaring in het CZS. Verrassend genoeg werd onlangs aangetoond dat de klaring van CSF-eiwitten, zoals A β , kan worden verhoogd door lichaamsbeweging in muismodellen van AD. Deze studies toonden ook aan dat lichaamsbeweging de algemene cognitie in deze muismodellen verbeterde. Dit ondersteunt waarnemingen van verbeterde cognitieve functies bij AD-patiënten na interventie met trainingsprogramma's. Het is bekend dat lichaamsbeweging een belangrijke beschermende rol speelt bij neurodegeneratie, maar het precieze mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is onduidelijk. Lichaamsbeweging stimuleert duidelijk de hart- en ademhalingsfunctie, die beide de oscillerende bewegingen van de liquor bevorderen gezien de nabijheid van het hart en de longen bij de wervelkolom. Dit kan de afscheiding van de liquor bevorderen en zo een mechanisme opleveren dat ten grondslag ligt aan het voordeel van lichaamsbeweging bij neurodegeneratie. Samen wijzen deze bevindingen op een belangrijke rol voor de klaring van de liquor in de pathologie van verschillende neurodegeneratieve ziekten en vragen om aanvullend onderzoek naar de invloed van lichaamsbeweging op dit proces.

Inzicht in mechanismen die de perineurale uitstroom van CSF bestanddelen beïnvloeden is ook essentieel voor het optimaliseren van intrathecale (IT) medicijntoediening. Eerder onderzoek heeft significante inter-individuele variabiliteit gevonden in CSF-concentraties na toediening van IT-geneesmiddelen. Bovendien kan slechts een kleine hoeveelheid van het via IT toegediende geneesmiddel de delen van het CZS bereiken die het verst verwijderd zijn van de plaats van toediening. Verschillende factoren kunnen van invloed zijn op de variabiliteit in CSF-concentraties van geneesmiddelen tussen personen na IT-dosering, waaronder doseringsprocedures en de grootte en moleculaire aard van de toegediende geneesmiddelenverbinding. Dit wordt ondersteund door studies bij knaagdieren, waar de halfwaardetijden in de liquor van verschillende via IT toegediende verbindingen sterk uiteenliepen.

Neuraxiale verspreiding vanaf de toedieningsplaats is vereist opdat via IT toegediende geneesmiddelen hun doelwit in het CZS bereiken. Perifere perineurale uitstroom kan een belangrijke factor zijn bij het verwijderen van geneesmiddelen uit de liquor en zou dus de neuraxiale verspreiding en de toediening van IT-geneesmiddelen aan de CZS-doelwitten kunnen verminderen. Daarom kan een beter begrip van de moleculaire klaring van de liquor via de perineurale uitstroom de IT-modellering verbeteren en bijdragen tot het optimaliseren van de IT-dosering.

Deze studie tracht bij te dragen tot het begrip van CSF klaring via de PCOP door gebruik te maken van hoogfrequente borstwand oscillatie (HFCWO) om de effecten van inspanning op CSF klaring na te bootsen. HFCWO wordt gewoonlijk gebruikt om de ventilatie en luchtwegklaring bij vele ziekten te verbeteren. Een recente studie heeft aangetoond dat de moleculaire klaring van CSF kan worden gemoduleerd door HFCWO. Deze studie beoogt dit te onderzoeken door directe kwantificering van endogene CSF-eiwitten voor en na HFCWO.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van amyloïdbèta klaring van CSF naar serum in reactie op HFCWO in gezonde vrijwilligers:

- Verandering in amyloid beta 40 (ng/ml) in CSF ten opzichte van de uitgangswaarde.

Beoordelen van endogene eiwit biomarker klaring van CSF naar serum in reactie op HFCWO in gezonde vrijwilligers

- Verandering vanaf de basislijn in neurofilament lichte keten (pg/ml) in serum
- Verandering vanaf de basislijn in neurofilament light chain (pg/ml) in CSF
- Verandering vanaf de basislijn in amyloïde beta 40 (ng/ml) in serum
- Verandering vanaf de basislijn in amyloid beta 42/40 (ng/ml) in serum
- Verandering vanaf de basislijn in amyloid beta 42/40 (ng/ml) in CSF
- Verandering vanaf de basislijn in totaal-tau (pg/ml) in serum
- Verandering in totaal-tau (pg/ml) in CSF vanaf de uitgangswaarde
- Verandering vanaf de uitgangswaarde van het totaal aan neuronale exosomen in de liquor
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van het totaal aan neuronale exosomen in serum

Onderzoekopzet

Deze studie zal het effect van HFCWO op de klaring van CSF eiwit biomarkers onderzoeken. De deelnemerspopulatie zal bestaan uit 34 gezonde vrijwilligers. De deelnemers worden gerandomiseerd om de HFCWO-interventie of geen interventie te ontvangen in een verhouding van 1:1 (HFCWO tegen geen HFCWO). Zij worden op dag -1 opgenomen in de onderzoekskliniek voor veiligheidsmetingen, bloedafname en een lumbaalpunctie voor een CSF-basismeting. Op dag 1 wordt gedurende 30

minuten op 0, 60, 120, 210, 300 en 420 minuten HFCWO toegepast, waarbij direct na deze toepassing bloed wordt afgenomen. Na de laatste HFCWO-sessie (na 420 minuten) wordt een tweede lumbaalpunctie verricht en wordt de veiligheid beoordeeld. Tijdens dag 1 zullen regelmatig lichamelijke onderzoeken en vitale functies worden verzameld. Een laatste veiligheidscontrole is gepland op dag 8.

Deze opzet stelt ons in staat de CSF-klaring uit het CZS te bepalen en het effect van biomechanische modulatie op de perifere uitstroomroute van cerebrospinaal vocht bij gezonde proefpersonen vast te stellen. Dit zal ons in staat stellen de resultaten van toekomstige proeven met intrathecaal toegediende studiemedicatie beter te interpreteren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers worden gerandomiseerd om de interventie of geen interventie te ontvangen in een verhouding van 1:1 (HFCWO tegen geen HFCWO).

Inschatting van belasting en risico

De risico's van venapunctie en lumbaalpunctie zijn welbekend, en zullen worden uitgevoerd door ervaren medisch personeel volgens de geldende veiligheids- en hygiënerichtlijnen, waardoor het risico van bovengenoemde mogelijke bijwerkingen tot een minimum wordt beperkt. De risico's van HFCWO zijn minimaal. De frequentie van de lumbaalpuncties die in de huidige studie worden uitgevoerd is beperkt tot het noodzakelijke minimum, waardoor de risico's nog verder worden geminimaliseerd. Bovendien zijn alle mogelijke bijwerkingen goed controleerbaar en goed beheersbaar.

Gezien het risico, de minimalisering ervan en de wetenschappelijke voordelen van de studie, wordt het aanvaardbaar geacht de procedures uit te voeren zoals beschreven in het protocol.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke door het onderzoek voorgeschreven procedure.
2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, 18 tot en met 50 jaar oud bij de screening.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief bij de screening, en met een minimumgewicht van 50 kg.
4. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de studie effectieve anticonceptie toepassen.
5. Goed kunnen communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid zijn de studiebeperkingen na te leven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen hinderen of waarvan de behandeling naar het oordeel van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou inhouden (na een gedetailleerde anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale

functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Geringe afwijkingen van het normale bereik kunnen worden aanvaard indien de onderzoeker van oordeel is dat zij geen klinische relevantie hebben.

2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in de resultaten van laboratoriumtests (waaronder lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemisch panel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór de randomisatie worden herhaald om te bevestigen dat men in aanmerking komt of als klinisch irrelevant wordt beoordeeld voor gezonde proefpersonen.

3. Voorgeschiedenis van maligniteit die door hun behandelend arts niet genezen wordt geacht.

4. Positief Hepatitis B oppervlakte antigeen (HBsAg), Hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntie virus antilichaam (HIV Ab) bij screening.

5. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90 of lager dan 50 mm Hg bij de screening.

6. Abnormale bevindingen op het ECG in rust bij de screening gedefinieerd als:

a. QTcF > 450 of < 300 msec voor mannen en QTcF > 470 of < 300 msec voor vrouwen.

b. Opmerkelijke bradycardie (HR < 40 spm) of tachycardie (HR > 100 spm) in rust.

c. Persoonlijke of familiegeschiedenis van congenitaal lang QT-syndroom of plotselinge dood;

d. ECG met QRS en/of T-golf die ongunstig worden geacht voor een consequent nauwkeurige QT-meting (bv. neuromusculair artefact dat niet gemakkelijk kan worden geëlimineerd, aritmieën, onduidelijk QRS-begin, T-golf met lage amplitude, samengevoegde T- en U-golven, prominente U-golven);

e. Aanwijzingen voor atriumfibrillatie, atriumflutter, compleet takblok, Wolf-Parkinson-White-syndroom of pacemaker.

7. Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen of apparatuur (laatste dosering van vorig onderzoek was binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van dit onderzoek).

8. Voorgeschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of huidig gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik, of regelmatig gebruik van kalmerende middelen, hypnotica, tranquillizers of andere verslavende middelen.

9. Positieve test op drugsgebruik bij de screening. De onderzoeker kan een hertest uitvoeren.

10. Alcohol is niet toegestaan vanaf ten minste 24 uur voor elk bezoek, inclusief screening en follow-up.

11. Roker van meer dan 10 sigaretten per dag voorafgaand aan de screening of die tabaksproducten gebruiken die gelijkwaardig zijn aan meer dan 10 sigaretten per dag en die zich niet kunnen onthouden van roken tijdens de opname.

12. Is overmatig cafeïnegebruik (meer dan acht koppen koffie of gelijkwaardig per dag).

13. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan de screening of voornemen om bloed of

bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.

14. Vrouw, zwanger of borstvoeding gevend, of van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek.

15. Voor CSF bemonstering, een van de onderstaande criteria:

a. Voorgeschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid voor plaatselijke verdovingsmiddelen die voor LP kunnen worden gebruikt (bv. lidocaïne).

b. Criteria die een LP uitsluiten, zoals een lokale infectie op de plaats van de LP, $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ trombocytenaantal bij screening of klinisch significante stollingsafwijking of significante actieve bloeding, of behandeling met een anticoagulans of behandeling met meer dan twee antiplateletica.

c. Voorgeschiedenis van klinisch significante rugpathologie en/of rugletsel (bv. degeneratieve ziekte, misvorming van de wervelkolom of spinale chirurgie) die predisponeren voor complicaties of technische problemen met LP.

16. Allergisch voor jodium.

17. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de naleving van de behandeling, de uitvoering van het onderzoek of de interpretatie van de resultaten kan verstoren, zoals drugs- of alcoholafhankelijkheid of een psychiatrische ziekte.

18. Positieve screeningskweken voor Multidrug-resistente bacteriën (BRMO) en/of Methicilline-resistente staphylococcus aureus (MRSA) of geen toestemming om BRMO- en MRSA-kweek uit te voeren in geval van verhoogd risico op kolonisatie met deze bacteriën.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-03-2023
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	NL82938.056.22