

Dynamische beoordeling van CSF-mobiliteit en bloed-CSF-uitwisseling tijdens waken en slaapstadia: hersenreinigingsstudie

Gepubliceerd: 04-04-2025 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Primaire Doelstelling: De centrale focus van de 7T-studie is het onderzoeken van de invloed van slaap en de verschillende stadia ervan, met name de langzame golf slaap, op de mobiliteit van het cerebrospinale vocht (CSF) binnen perivaskulaire ruimtes...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57389

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het monitoren van fysiologische veranderingen tijdens de slaap

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Hersenreiniging, slaap

Aandoening

Brain physiology

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radiology

Overige ondersteuning: Research paid by an NWO-ENW grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSF dynamic, hemodynamica, reinigen van de hersenvloeistof, Slapen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van CSF-mobiliteit tijdens wakker zijn en slapen (bij 7T)

De studie heeft tot doel de effecten van slaap op de mobiliteit van cerebrospinaal vocht (CSF) in verschillende hersengebieden te onderzoeken, waaronder de subarachnoïdale ruimte rond de middelste hersenslagader en sulci, de 4e ventrikel en perivaskulaire ruimtes in de basale ganglia en rond doordringende slagaders. Parameters zoals gemiddelde diffusiviteit (MD), fractionele anisotropie (FA), axiale diffusiviteit (AD) en radiale diffusiviteit (RD) zullen worden vergeleken tussen verschillende slaap- en waakstadia met behulp van herhaalde metingen ANOVA.

Bloed-CSF wateruitwisseling tijdens wakker zijn en slapen (bij 3T)

Het primaire doel is om te onderzoeken hoe slaap hemodynamische variaties beïnvloedt, met bijzondere aandacht voor de wateruitwisseling tussen bloed en CSF. Parameters zoals arteriële transitietijd (ATT), cerebrale bloedstroom (CBF) en bloed-CSF wateruitwisseling, afgeleid van de multi-echo multi-delay

ASL-sequentie, zullen worden geanalyseerd over verschillende slaap-waakstadia met behulp van herhaalde metingen ANOVA.

Secundaire uitkomstmaten

1) Onderzoeken van de rol van hart- en ademhalingsoscillaties in CSF-mobiliteit als maat voor effectieve hersenhelderheid (bij 7T)

Het doel is om de associatie te onderzoeken tussen de mobiliteit van cerebrospinaal vocht (CSF) in perivaskulaire ruimtes en de aandrijvende krachten die bijdragen aan een efficiënte hersenhelderheid. Om dit te bereiken, zal er spectrale analyse worden uitgevoerd op de variabiliteit van hart- en ademhalingsfrequentie. Vervolgens zal de correlatie (Pearson-correlatiecoëfficiënt) tussen de resultaten van de spectrale analyse en de CSF-mobiliteitsmetingen (MD, AD, RD, FA) worden verkend.

2) Verkennen van de correlatie tussen slaapgewoonten en veranderingen (wakker vs. SWS) in CSF-mobiliteit in perivaskulaire ruimtes (bij 7T)

Om de associaties tussen kenmerken van langzame golf slaap-waak en veranderingen in CSF-mobiliteit te onderzoeken, zullen we Pearson-correlatieanalyses uitvoeren. De slaap-waakkenmerken die in deze analyses zijn opgenomen, zijn als volgt:

1. Verandering in slaperigheid, gemeten met de Karolinska Sleepiness Scale (KSS).

2. Chronotype, gemeten met de Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ).
3. Gemiddelde totale slaaptijd (TST) per nacht voor de vorige week.
4. TST voor de vorige nacht, gemeten door zowel slaapdagboek als actigraphie.

3) *CSF-golven* in de 4e ventrikel

Het doel is om de relatie te onderzoeken tussen 'CSF-golven' (spectrale kracht bij $\sim 0,05$ Hz gemeten met CSF-BOLD of met real-time fasecontrast gepland rond de vierde ventrikel) en CSF-mobiliteitsmetingen tijdens langzame golf slaap.

Pearson-correlatie van spectrale kracht bij $\sim 0,05$ Hz en MD, AD, RD, FA.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hersenen hebben geen conventionele lymfevaten. In plaats daarvan maken ze gebruik van het glymfatische systeem om opgeloste stoffen, zoals metabolieten en eiwitten, te verwijderen door cerebrospinale vloeistof (CSV) uit te wisselen met interstitiële vloeistof (ISF) via de perivasculaire ruimten (Iliff et al., 2012; Nedergaard en Goldman, 2020).

Verschillende fysieke krachten drijven de hersenreiniging aan, waaronder diffusie, drukgedreven stroming en menging. Oscillaties door arteriële pulsaties (~ 1 Hz), ademhalingskrachten ($\sim 0,2$ Hz) en vasomotorische activiteit ($\sim 0,1$ Hz) bevorderen de beweging van opgeloste stoffen door de perivasculaire ruimten (Iliff et al., 2013; van Veluw et al., 2020). Hersenreiniging is het meest actief tijdens de slaap, met name tijdens slow-wave sleep (SWS), wanneer de interstitiële ruimte met $\sim 60\%$ toeneemt, wat de uitwisseling tussen CSV en ISF vergemakkelijkt (Xie et al., 2013).

Verminderde glymfatische klaring wordt in verband gebracht met eiwitaggregatie en dementie (Nedergaard en Goldman, 2020). Met wereldwijd toenemende dementie zou het begrijpen van de hersenreinigingsmechanismen kunnen bijdragen aan therapeutische strategieën.

Technieken zoals tracerinjectie en diffusiegewogen MRI (dwMRI) worden gebruikt om glymfatische stroming te bestuderen. Onderzoek bij mensen heeft aangetoond dat er een hersenbrede CSV-versterking optreedt na intrathecale gadoliniuminjectie, maar invasieve methoden beperken het wijdverspreide gebruik (Eide en Ringstad, 2015; Ringstad et al., 2017). Niet-invasieve beeldvorming, waaronder MRI-gebaseerde CSV-stroommetingen, biedt een veelbelovend alternatief (Fultz et al., 2019; Helakari et al., 2022).

Deze studie heeft als doel te onderzoeken hoe verschillende waak- en slaapstadia de beweging/uitwisseling van CSV beïnvloeden, met behulp van zowel 7T als 3T MRI-scanners. De 7T-scanner biedt hogeresolutiebeelden van de mobiliteit van CSV tijdens slaap en waaktoestand, terwijl de 3T-scanner hemodynamische veranderingen en CSV-secretie onderzoekt die verband houden met hersenreiniging (Petitclerc et al., 2021).

Doel van het onderzoek

Primaire Doelstelling:

De centrale focus van de 7T-studie is het onderzoeken van de invloed van slaap en de verschillende stadia ervan, met name de langzame golf slaap, op de mobiliteit van het cerebrospinale vocht (CSF) binnen perivaskulaire ruimtes.

Het primaire doel van het 3T-experiment is het verkennen van de invloed van slaap, met inbegrip van verschillende slaapstadia, met bijzondere nadruk op langzame golf slaap, op de uitwisseling van water tussen bloed en CSF.

Secundaire Doelstellingen:

Daarnaast heeft de studie tot doel de correlatie te onderzoeken tussen de mobiliteit van CSF in perivaskulaire ruimtes en aandrijvende krachten zoals hart- en ademhalingsoscillaties, die de helderheid van de hersenen bevorderen. Er wordt geprobeerd te verduidelijken hoe deze fysiologische fenomenen de dynamiek van CSF en de afvoer van afvalproducten in de hersenen beïnvloeden.

Verder heeft de studie tot doel de relatie te verkennen tussen veranderingen in CSF-mobiliteit en verschillende slaap-waakkenmerken vóór het experiment, zoals chronotype en slaapgewoonten. Door deze associaties te onderzoeken, probeert het onderzoek te begrijpen hoe individuele verschillen in slaappatronen de dynamiek van CSF in perivaskulaire ruimtes tijdens wakker zijn en slapen beïnvloeden. Dit aspect van de studie is verkennend van aard.

Als een aanvullende secundaire doelstelling zullen we de relatie tussen 'CSF-golven' (Fultz et al., 2019; Eiling et al., 2024) en CSF-mobiliteit onderzoeken en karakteriseren, wat een dieper begrip zal bieden van de potentiële link tussen CSF-stroom in de vierde ventrikel en CSF-mobiliteit rond de perivaskulaire ruimte.

3T Secundaire Doelstellingen:

Als secundaire doelstelling willen we onderzoeken hoe slaapstadia de perfusiemetingen beïnvloeden. Bovendien zijn we van plan correlaties vast te stellen tussen veranderingen in hartslagvariabiliteit*indicatief voor sympathische en parasympathische activiteit*en CSF-productie tijdens waakzaamheid en verschillende slaapstadia. Onze hypothese is dat een afname van de sympathische toon en een toename van de parasympathische dominantie zal worden gekoppeld aan een verhoogde CSF-productie in het choroïde plexus. Daarnaast zijn we van plan de effecten op CSF-productie buiten het choroïde plexus te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal plaatsvinden in het Leids Universitair Medisch Centrum met behulp van 7T en 3T MRI-scanners. Jonge, gezonde deelnemers (18-40 jaar) zullen worden geworven via advertenties en mond-tot-mondreclame door ons onderzoeksteam. Informatiefolders zullen beschikbaar zijn voor alle deelnemers die interesse tonen in de studie en zullen via e-mail worden verstuurd.

Tijdens het screeningsbezoek zal geïnformeerde toestemming worden verkregen, en deelnemers zullen een medisch vragenformulier en vragenlijsten over slaapgewoonten invullen, waaronder de Insomnia Severity Index, de Epworth Sleepiness Scale, de Pittsburgh Sleep Quality Index, en de Horne-Østberg Morningness Eveningness Questionnaire. De deelnemers zullen ook een dagelijkse slaapdagboek bijhouden gedurende een week voorafgaand aan de scan en een Actigraph-apparaat dragen om slaappatronen te monitoren.

De nacht voorafgaand aan de scan zullen deelnemers gevraagd worden hun slaap te beperken tot minder dan vier uur, waarbij de naleving wordt bevestigd via Actigraphie en een telefoontje in de ochtend. Voor de scan zullen deelnemers de Karolinska Sleepiness Scale invullen.

De nachtscan zal beginnen om 22:00 uur, met een maximale sessie van 2,5 uur. De slaaptoestand, hartslag en ademhaling zullen worden gemonitord met behulp van EEG, pulsoxymetrie en een ademhalingsband. Als deelnemers niet binnen het eerste uur in slaap kunnen vallen, zal de scan worden stopgezet.

Na de scan zullen deelnemers een subjectieve slaapvragenlijst invullen, en er zal een taxidienst worden geregeld voor hun terugreis naar huis. Deelnemers ontvangen een cadeaukaart ter waarde van 100 euro voor hun deelname.

Inschatting van belasting en risico

Het 7T MRI-systeem, dat sinds de jaren 90 veelvuldig wordt gebruikt, heeft geen ernstige bijwerkingen (SAE's) gerapporteerd (van Osch en Webb, 2014).

Tijdelijke bijwerkingen, zoals duizeligheid, misselijkheid en onwillekeurige oogbewegingen, kunnen optreden als gevolg van ionenstroomkrachten in de semicirculaire kanalen (van Osch en Webb, 2014). De deelnemers worden voorzien van adequate geluidsbescherming voor comfort en gehoorveiligheid. De studie maakt gebruik van aangepaste scannersoftware, ontwikkeld en goedgekeurd onder de Standaard Operationele Procedure (SOP) van het LUMC, die geen invloed heeft op de scanveiligheid.

Slaapdeprivatie kan de deelnemer prikkelbaar maken; echter, gezien de duur van de slaapdeprivatie zou dit geen psychologische/fysieke gevolgen moeten hebben die verder gaan dan de risico's die men in het dagelijks leven tegenkomt. De risico's worden als zeer laag ingeschat.

De deelnemers zullen geen directe voordelen van de studie ontvangen, maar door bij te dragen helpen zij het begrip te vergroten van hoe slaap de afvoer van hersenafval beïnvloedt, wat zou kunnen leiden tot toekomstige interventies voor neurodegeneratieve ziekten. De MRI-sessies duren tot 2,5 uur, waarbij de scan wordt beëindigd als slaap niet binnen het eerste uur wordt bereikt. Gezien de niet-invasieve aard van de scans (zonder contrastmiddelen) wordt de belasting voor de deelnemer als minimaal beschouwd. Als compensatie voor hun tijd ontvangen deelnemers een cadeaukaart ter waarde van 100 euro.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd tussen 18 en 40 jaar

In staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Regelmatig slaap-waakritme (6-9 uur slaap per dag)

Zelfgerapporteerde slaapefficiëntie van 80% of hoger

Deelnemer voelt zich comfortabel bij het slapen in rugligging

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Eventuele contra-indicaties voor MRI

Zwangerschap of de mogelijkheid om zwanger te zijn (zoals gerapporteerd door de vrijwilliger)

Huidige of eerdere somatische slaap-/neurologische aandoeningen en/of psychiatrische ziekten

Zware rokers (>5 sigaretten per dag of >60 mg nicotine per dag)

Infectie (verkoudheid, griep) in de afgelopen week/maand

Geschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik

Reizen door tijdzones (>3 uur) in de afgelopen maand

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2025

Aantal proefpersonen: 24

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Philips Achieva 7.0T MRI;7T VOLUME T/R COIL DUAL TX

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2025

Soort: Eerste indiening

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	NL85916.058.24