

Noradrenerge en cholinerge modulatie van slaap en dromen

Gepubliceerd: 15-04-2025 Laatste bijgewerkt: 28-04-2025

De doelstellingen van dit onderzoeksvoorstel zijn: 1) Het evalueren van het effect van noradrenerge modulatie op type I-potentialen in waakzaamheid (vertex-potentialen), en NREM-slaap (vertex sharp waves, K-complexen) en op dromen in NREM-slaap; 2)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57413

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacologische modulatie van slaap

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

NVT

Aandoening

normal brain physiology, no disease

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Herseninstituut

Overige ondersteuning: ERC Starting Grant Dreamscape 101039782

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acetylcholine, Bewustzijn, Noradrenaline, Sleep

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten zijn 1) De topografie en amplitude van de opgeroepen en spontane langzame golven van type I, gemeten door EEG in waakzaamheid, NREM- en REM-slaap. 2) Aantal gerapporteerde mental ervaringen en kenmerken hiervan (bijv. levendigheid) gemeten met een vragenlijst in RedCap.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn 1) Fysiologische arousal, waaronder elektrocardiografisch (ECG), ademhaling, huidgeleiding en amplitude van de pulsgolf. 2) Fysieke arousal gemeten met EMG. 3) Subjectieve arousal, waaronder slaperigheid, alertheid en subjectieve perceptie van de hoeveelheid en kwaliteit van de slaap tijdens het opeenvolgende ontwaken en het in slaap vallen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De studie van bewustzijn en bewuste ervaringen tijdens de slaap, zoals dromen, heeft de mensheid al lange tijd gefascineerd, maar de precieze neurale mechanismen achter deze ervaringen blijven onduidelijk. Het begrijpen van deze mechanismen door onderzoek naar hersenactiviteit en neuromodulatoire systemen tijdens de slaap kan nieuwe inzichten en behandelingen bieden voor slaapstoornissen en ons begrip van bewustzijn verbreden. Deze resultaten kunnen potentiële toepassingen bieden voor aandoeningen die gekenmerkt worden door abnormale mentale activiteit tijdens de slaap, zoals terugkerende nachtmerries, parasomnieën (abnormaal droomgerelateerd gedrag), epic dreaming disorder (overmatige en uitputtende dromen) en paradoxale slapeloosheid (het gevoel

wakker te zijn tijdens de slaap en aanhoudend piekeren). Deze aandoeningen treffen ongeveer 5% van de bevolking en hebben een aanzienlijke negatieve impact op de slaapkwaliteit. Daarnaast kan het bestuderen van bewuste ervaringen tijdens de slaap licht werpen op gerelateerde fenomenen zoals hallucinaties en wanen bij psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie, aangezien beide gepaard gaan met het genereren van ervaringen door de hersenen zonder externe prikkels.

Bewuste ervaringen tijdens de slaap (d.w.z. dromen) kunnen zowel tijdens de REM-slaap (rapid eye movement) als tijdens de NREM-slaap (non-REM) voorkomen, elk gekenmerkt door verschillende EEG-patronen. Een kenmerk van dromen in zowel NREM als REM slaap, is de lokale activatie van de achterste hersengebieden, de *posterior hot zone* genoemd. Bovendien lijken dromen nauw verwant aan twee soorten hersengolven, die hier type I- en type II-potentialen zullen worden genoemd. De waarschijnlijk van een droom was bijzonder groot wanneer tijdens de NREM-slaap kort voor het ontwaken een hoge amplitude en wijdverspreide fronto-centrale langzame golf (type I-potentieel) in de EEG-opname verscheen, en wanneer tegelijkertijd weinig langzame golven in de posterior hotzone aanwezig waren (type II-potentialen). Het blijft echter onbekend welke neurofysiologische processen ten grondslag liggen aan deze neurale kenmerken van dromen, en hoe de inhoud van dromen wordt gegenereerd.

Type I-potentialen kunnen in verband worden gebracht met noradrenerge activiteit die voortkomt uit de locus coeruleus (LC). Dierstudies hebben laten zien dat LC-neuronen met tussenpozen activeren, gesynchroniseerd met slaapspindels en langzame opwaartse hersengolven, wat suggereert dat de LC corticale activiteit zou kunnen aansturen tijdens langzame NREM-slaapgolven. Bij mensen heeft functionele magnetische resonantie beeldvorming (MRI) activering aangetoond in de pons, inclusief de LC, tijdens langzame golven met hoge amplitude in NREM-slaap, mogelijk overeenkomend met spontane type I langzame golven, evenals tijdens door geluid opgewekte K-complexen. Bovendien hebben de corticale gebieden waar langzame golven van type I vandaan komen, zoals de posterieure mediale pariëtale cortex en de sensorimotorische cortex, ook de hoogste concentraties noradrenaline, terwijl de occipitale cortex, doorgaans gespaard door langzame golven van type I, de laagste niveaus heeft. Tijdens waak worden hersengolven waargenomen die vergelijkbaar zijn met type I-potentialen (vertex-potentialen) als reactie op onverwachte sensorische stimuli. Deze resultaten suggereren dat noradrenerge activiteit (dat wil zeggen LC-activering) bij afwezigheid van sensorische stimulatie ten grondslag kan liggen aan spontane type I-potentialen in NREM-slaap.

Langzame golven kunnen ook optreden tijdens de REM-slaap, zij het met een kleinere amplitude vergeleken met de NREM-slaap. Net als bij de NREM-slaap kent de REM-slaap twee soorten langzame golven: sawtooth waves en medio-occipitale langzame golven. Sawtooth waves kunnen worden beschouwd als een potentieel van type I en delen verschillende kenmerken met ponto-geniculo-occipitale (PGO) golven, oorspronkelijk geïdentificeerd bij katten. Zowel sawtooth waves - als

PGO-golven duren tussen de 60 en 360 ms, verschijnen tijdens de NREM-REM-slaapovergang enkele seconden vóór de eerste snelle oogbeweging, treden op in bursts, en gaan vaak, maar niet altijd, samen met een reeks snelle oogbewegingen. Een van de weinige onderzoeken die potentiële PGO-golfequivalenten bij mensen documenteerden met intracraniale opnames, beschreef inderdaad de aanwezigheid van gelijktijdige sawtooth waves in het EEG, wat de analogie tussen sawtooth waves - en PGO-golven ondersteunt. Dierstudies hebben aangetoond dat het aminerge systeem PGO-golven remt, terwijl cholinerge stimulatie PGO-golfuitbarstingen veroorzaakt. Dit suggereert dat cholinerge transmissie mogelijk ook verantwoordelijk is voor het genereren van sawtooth waves (type I-potentialen) tijdens de REM-slaap bij mensen.

De associaties tussen de noradrenerge en cholinerge systemen en type I-potentialen en hun associatie met bewuste ervaringen (d.w.z. dromen) zijn niet bij mensen onderzocht. In deze studie willen we daarom de relatie onderzoeken tussen type I-potentialen en arousalsystemen in het brain en de relatie met dromen door middel van farmacologische modulatie van de noradrenerge en cholinerge neuromodulerende systemen. Deze studie zal bijdragen aan ons begrip van de neurofysiologische processen van dromen en hoe dromen in de hersenen worden gegenereerd.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van dit onderzoeksvoorstel zijn: 1) Het evalueren van het effect van noradrenerge modulatie op type I-potentialen in waakzaamheid (vertex-potentialen), en NREM-slaap (vertex sharp waves, K-complexen) en op dromen in NREM-slaap; 2) Het evalueren van het effect van cholinerge modulatie op type I-potentialen (saw-tooth waves) en droomkenmerken in de REM-slaap.

Wij hebben de volgende hypotheses:

1. Vergeleken met placebo zal een toename in noradrenaline door atomoxetine de amplitude van de opgewekte en spontane type I-potentialen vergroten (vertex-potential in waakzaamheid, vertex sharp waves en K-complexen in NREM-slaap), maar zal dit geen substantiële invloed hebben op type II langzame golven. Dit zal resulteren in een toename van het aantal droomrapportages tijdens de NREM-slaap.
2. Vergeleken met placebo zal een vermindering van noradrenaline door clonidine de amplitude van de opgewekte en spontane type I-potentialen (vertex-potential in waakzaamheid, vertex sharp waves en K-complexen in NREM-slaap) verminderen, maar geen substantiële invloed hebben op type II langzame golven. Het zal resulteren in een afname van het aantal droomrapportages tijdens de NREM-slaap.
3. Vergeleken met placebo zal een toename in acetylcholine door donepezil de amplitude van de saw-tooth waves vergroten, maar andere langzame golven van de REM-slaap onaangetast laten. Het zal meer droomachtige kenmerken veroorzaken zoals levendigheid en perceptuele aspecten van dromen. In deze studie zal geen

vermindering van de cholinerge transmissie worden onderzocht, omdat wordt verwacht dat de REM-slaap te onderdrukt wordt door anticholinergica, zelfs bij lage doseringen.

Secundair zal de associatie tussen type I potentialen en dromen onder verschillende medicatiecondities en fysiologische arousal (d.w.z. hartslag, ademhaling, huidgeleiding en pulsamplitude), fysieke arousal (d.w.z. elektromyografie(EMG)) en subjectieve arousal (d.w.z. slaperigheid/alertheid (Karolinska Sleepiness Scale - KSS; Pre-Sleep Arousal Scale) en subjectieve inschatting van slaapkwaliteit en -kwantiteit) worden onderzocht. Dit stelt ons in staat om de associatie tussen type I potentialen, dromen en het arousalstelsel verder te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde cross-over studie met vier verbindingen zijn. Deelnemers krijgen een enkele dosis toegediend van 40 mg atomoxetine (een selectieve noradrenalineheropnameremmer die de extracellulaire noradrenaline verhoogt), 0,05 mg clonidine (een α_2 -noradrenerge autoreceptoragonist die de LC-activiteit remt en de afgifte van noradrenaline uit zijn cel blokkeert), synaptische uiteinden in de cortex), 5 mg donepezil (een selectieve cholinesteraseremmer die centrale cholinerge transmissie bevordert), of placebo in pseudo-gerandomiseerde volgorde, op verschillende onderzoeksavonden 2 uur voordat u naar bed gaat. Er zitten ongeveer 2 weken tussen de afspraken om er zeker van te zijn dat de betreffende stoffen het lichaam hebben verlaten voordat een nieuwe stof wordt ingenomen. Elke deelnemer (cluster) wordt willekeurig toegewezen aan een van de vier reeksen, volgens een Latijns vierkant ontwerp, zodat elke stof één keer aan elke andere stof voorafgaat. Tijdens de overnachting worden door geluiden geïnduceerde type I-hersenspotentialen geregistreerd en tussen de stoffen vergeleken. Tijdens de overnachting worden de deelnemers ook op verschillende tijdstippen van de nacht wakker gemaakt en gevraagd naar dromen en hun kenmerken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NVT

Inschatting van belasting en risico

Geen van de in dit onderzoek opgenomen procedures wordt als therapeutisch of diagnostisch beschouwd. In dit opzicht biedt het onderzoek geen directe voordelen voor de deelnemers.

Er worden geen ernstige bijwerkingen verwacht van de eenmalige dosis van atomoxetine, clonidine en donepezil. Gezien de uitgebreide exclusiecriteria, de

rekrutering van gezonde jonge deelnemers, de screeningsprocedure en het voortdurend monitoren van de deelnemers is de kans op bijwerkingen minimaal. Als deelnemers echter tijdens het onderzoek bijwerkingen ervaren zoals hoofdpijn, diarree, misselijkheid, duizeligheid, sedatie, lage bloeddruk bij opstaan, droge mond, verminderde eetlust, slapeloosheid, verhoging van de bloeddruk/ verhoogde hartslag wordt het experiment niet voortgezet totdat de deelnemer zich beter voelt. Indien deelnemers om welke reden dan ook medische hulp nodig hebben, is er altijd minimaal één persoon aanwezig op het instituut die eerste hulp, inclusief reanimatie, kan verlenen. Indien nodig benadert de onderzoeker deze persoon en belt een ambulance. Daarnaast vindt het onderzoek plaats naast het Amsterdam UMC dus er is direct hulp beschikbaar mocht dit nodig zijn.

In zeldzame gevallen kunnen huidirritatie en allergische reacties op de elektrodegel of het EEG-net optreden. Als een deelnemer een allergische reactie vertoont op de elektrodegel of het EEG-net, wordt het experiment stopgezet. Afhankelijk van de ernst van de reactie wordt de deelnemer gevolgd, aangeraden om contact op te nemen met de huisarts of doorverwezen naar de eerste hulp.

De slaapfragmentatie (veroorzaakt door het meerdere malen wakker maken en interviewen over mentale activiteit) kan zorgen voor vermoeidheid en slaperigheid de volgende dag. Dit kan iemands vermogen om auto te rijden of andere potentieel gevaarlijke taken veilig uit te voeren, aantasten. Om deze reden wordt de deelnemers geadviseerd om de dag na de onderzoeknacht geen auto te rijden of deel te nemen aan andere potentieel gevaarlijke taken.

Slaap tekort kan bij kwetsbare personen een manische/hypomanische episode of toevallen veroorzaken. Om deze reden kunnen mensen met een bekende voorgeschiedenis van bipolaire of manische/hypomanische episoden of van epileptische aanvallen niet deelnemen. Sommige mensen lopen dit risico echter nog steeds en zijn er niet van op de hoogte. Als onderzoekers ongewoon gedrag of manifestaties waarnemen, zal medische hulp worden ingeroepen.

Slaap tekort kan bij gevoelige mensen migrainehoofdpijn veroorzaken of verergeren. Deelnemers met een voorgeschiedenis van migraine kunnen ervoor kiezen om niet aan het onderzoek deel te nemen. Als ze wel meedoen, wordt gevraagd om de onderzoekers te informeren als ze hoofdpijn beginnen te krijgen. Ze kunnen het experiment stopzetten en hun gebruikelijke hoofdpijnmedicijnen innemen, als deze medicatie geen interacties heeft met de studiemedicatie. Ze kunnen in het laboratorium blijven om te slapen en/of naar huis terugkeren.

Er zijn geen risico's verbonden aan de auditieve stimulatie. Auditieve stimuli worden aangeboden op een volume dat compatibel is met slaap en dus veilig is voor het menselijk gehoor.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Herseninstituut

Meibergdreef 47
Amsterdam 1105 BA
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Herseninstituut

Meibergdreef 47
Amsterdam 1105 BA
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 18-35 jaar
- Goede slaapkwaliteit (Pittsburgh Sleep Quality Index <5 en Epworth Sleepiness Scale <11)
- Regelmatig slaap-waakritme
- Gebruikelijke slaapduur van minimaal 7 uur per nacht
- Goede Engelse taalvaardigheid

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onvermogen om procedures te volgen (bijvoorbeeld door onvoldoende kennis van de projecttaal, cognitieve of gehoorstoornissen, enz.)
- Personen met bekende structurele hersenafwijkingen
- Personen met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of vermoede van epilepsie
- Voorgeschiedenis van een medische aandoening die slaap en/of hersenactiviteit kan beïnvloeden
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van psychologische/psychiatrische stoornissen die slaap en/of het vermogen om experimentele procedures te volgen, kunnen beïnvloeden
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een cardiovasculaire, metabole of neurologische aandoening
- Personen met middelenmisbruik (alcohol of drugs) in de afgelopen 6 maanden
- Vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden
- Huidig of recent gebruik van medicatie met psychotrope effecten (bijvoorbeeld antipsychotica, antidepressiva, anxiolytica, psychostimulantia, antihistaminica of bètablokkers - gebaseerd op het rapport van de persoon en/of het oordeel van de arts)
- Reizen naar tijdzones met een tijdsverschil van meer dan 1 uur in de 2 weken voorafgaand aan de studiedagen
- Personen met extreme chronotypes (30 punten of lager, of 70 punten of hoger op de morningness-eveningness questionnaire)
- Aanwezigheid van snurken
- Bloeddruk $< 90/60$ mmHg of $> 140/90$ mmHg of hartslag < 55 slagen per minuut
- Medicatie of aandoeningen die contra-indicaties vormen voor het gebruik van of een interactie hebben met atomoxetine, clonidine, of donepezil. Hier valt onder:

Medische Aandoeningen

Lever- en Nieraandoeningen: Leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie

Cardiovasculaire Ziekten: Ernstige hypertensie, hartfalen, arteriële occlusieve ziekte, angina pectoris, aangeboren hartafwijkingen (hemodynamisch significant), cardiomyopathie, doorgemaakt myocardinfarct, levensbedreigende aritmieën, kanaalopathieën, sick-sinussyndroom (brady-tachycardiesyndroom), supraventriculaire geleidingsstoornissen (bijv. sino-atriaal of atrioventriculair blok), elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie), verlengd QT-interval (verworven of familiale voorgeschiedenis), cerebrovasculaire aandoeningen (aneurysma, beroerte)

Luchtwegaandoeningen: Voorgeschiedenis van astma, obstructieve longaandoening

Neurologische en Psychiatrische Aandoeningen: Epilepsie, maligne neurolepticasyndroom, psychiatrische stoornissen (bijv. psychose, depressie), polyneuropathie, cerebrovasculaire of perifere vaataandoeningen, autonome neuropathie (bijv. als gevolg van diabetes mellitus)

Maagdarmstoornissen: Zweren (of gelijktijdig gebruik van NSAID*s), obstipatie
 Metabole en Genetische Aandoeningen: Galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie
 Overige Aandoeningen: Feochromocytoom
 Overgevoeligheid voor specifieke bestanddelen van de medicatie
 Gelatine
 Natriumlaurylsulfaat (E487)
 Titaandioxide (E171)
 Indigotine (E132)
 Hydroxypropylmethylcellulose (E464)
 Propyleenglycol (E1520)
 Talk (E553b)
 Polyethyleenglycol (PEG 6000)
 Geel ijzeroxide (E172) (voor 10 mg formuleringen)
 Donepezilhydrochloride-monohydraat
 Lactosemonohydraat
 Microkristallijne cellulose
 Gedroogd maïszetmeel
 Hydroxypropylcellulose
 Natriumstearylformaat
 Geneesmiddelinteracties
 Cardiovasculaire Medicatie:
 Klasse IA anti-aritmica (bijv. kinidine)
 Klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, sotalol)
 Bètablokkers, calciumantagonisten, ACE-remmers, vasodilatatoren, alfa-2 blokkers (bijv. fentolamine, tolazoline)
 Medicijnen die de bloeddruk beïnvloeden (bijv. decongestiva zoals pseudo-efedrine, fenylefrine, salbutamol)
 Psychiatrische Medicatie:
 Monoamineoxidase-remmers (MAO-remmers)
 Antidepressiva:
 Tricyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline, imipramine)
 SSRI*s (bijv. fluoxetine, paroxetine, citalopram, escitalopram)
 Serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRI*s) (bijv. venlafaxine, mirtazapine)
 Antipsychotica: Neuroleptica, fenothiazines, butyrofenonen, sertindol, pimozide, ziprasidon
 CYP2D6-remmers die psychiatrische medicatie zijn: Fluoxetine, paroxetine
 Antibiotica en Antischimmelmiddelen:
 Bepaalde antibiotica (bijv. erytromycine, claritromycine, levofloxacin, moxifloxacin)
 CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, erytromycine)
 Antischimmelmiddelen (bijv. terbinafine)
 Overige Geneesmiddelklassen:
 CYP2D6-remmers (niet-psychiatrisch): Kinidine, terbinafine
 Enzyminductoren (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, alcohol)
 Medicatie die de elektrolytenbalans beïnvloedt (bijv. thiazide-diuretica)

Modulatoren van het cholinerge systeem (bijv. cholinesteraseremmers, cholinerge agonisten, neuromusculaire blokkers zoals succinylcholine)
Slaapmedicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Dubbelblind

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-05-2025

Aantal proefpersonen: 32

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2025

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	NL88917.100.25