

Het effect van cholinerge beïnvloeding op hersenactivatie bij patiënten met de ziekte van Parkinson met visuele hallucinaties, een fMRI studie.

Gepubliceerd: 20-07-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Cerebrale activatiepatronen onderzoeken na toediening van een AchE-R (rivastigmine), vergeleken met activatiepatronen na toediening van placebo, in MP patiënten met VH, vergeleken met gezonden. Ten twee, in MP patiënten onderzoeken of veranderingen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33228

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cholinerge beïnvloeding in MP patiënten met VH

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

visuele hallucinaties, Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cholinerg, fMRI, Morbus Parkinson, visuele hallucinaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair: veranderingen in cerebrale activatie na toediening van rivastigmine, vergeleken met placebo, m.b.v. fMRI.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair: Klinisch effect van rivastigmine op cognitie en ernst van VH.

Correlatie tussen het klinische effect en het effect op cerebrale activatie van rivastigmine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Visuele hallucinaties (VH) komen frequent voor bij morbus Parkinson (MP) met een prevalentie van ongeveer 30%. De exacte etiologie van VH in MP is onbekend. Een combinatie van een verkeerde visuele verwerking en verminderde attentie lijkt een rol te spelen in het ontstaan van VH in MP.

In onze vorige studie gebruikten we filmpjes met plaatjes die langzamerhand tevoorschijn kwamen uit ruis (pop-out filmpjes) om te onderzoeken of MP patiënten met VH een specifiek cerebraal activatie patroon hadden net voor herkenning van het plaatje, vergeleken met MP patiënten zonder VH en gezonden. We vonden dat MP patiënten met VH verlaagde activatie lieten zien van de laterale occipito-temporale cortex (middelste occipitale en temporale gyri) voor de pop-out, vergeleken met MP patiënten en gezonden. Deze verminderde activatie in MP patiënten met VH zou een predispositie voor het ontstaan van VH kunnen inhouden, via een *release* van hogere orde visuele cortices.

Andere studies hebben laten zien dat, naast het dopaminerge neurotransmitter systeem, ook het cholinerge systeem betrokken lijkt te zijn in de pathogenese van VH in MP. Het cholinerge systeem speelt een belangrijke rol in bewuste gewaarwording. Een afname van de hoeveelheid acetylcholine (Ach) in de cortex heeft een negatieve invloed op de selectie van subcorticale informatiestromen, hetgeen chaotische en niet-selectieve corticale activatie tot gevolg heeft. Dit laatste zou iemand gevoeliger kunnen maken voor het optreden van VH.

Klinische studies hebben aangetoond dat VH geïnduceerd kunnen worden door anti-cholinergica, terwijl acetylcholinesterase-remmers (AChE-R) cognitieve stoornissen en VH kunnen verbeteren in MP. Cholinerge projecties vanuit de basale voorhersenen naar de cortex bevatten o.a. projecties naar visuele associatie gebieden. Niet-demente MP patiënten hebben verminderde cholinerge activiteit in occipitale en temporale corticale gebieden, terwijl MP patiënten met dementie nog minder cholinerge activatie hebben, met name in de middelste temporale gyrus, vergeleken met gezonden.

De verminderde activatie in occipitale en temporale cortex, gemeten met fMRI, die wij voorheen hebben gevonden bij MP patiënten met VH was onafhankelijk van cognitieve dysfunctie. Mogelijk wordt de relatieve deactivatie in MP patiënten met VH veroorzaakt door verminderde cholinerge innervatie naar de occipitale en temporale cortex. Dit zou, in ieder geval voor een deel, de positieve effecten van AChE-R op VH in MP en MP dementie kunnen verklaren.

Toediening van AChE-R zou de activatie van occipitale en temporale cortices kunnen *normaliseren* tijdens een visuele pop-out taak in MP patiënten met VH. Ten tweede zou de mate van verandering in cerebrale activatie kunnen samenhangen met het klinische effect van AChE-R in MP patiënten met VH.

Doel van het onderzoek

Cerebrale activatiepatronen onderzoeken na toediening van een AChE-R (rivastigmine), vergeleken met activatiepatronen na toediening van placebo, in MP patiënten met VH, vergeleken met gezonden.

Ten twee, in MP patiënten onderzoeken of veranderingen van cerebrale activatiepatronen na toediening van rivastigmine correleren met individuele klinische respons op rivastigmine.

Onderzoeksopzet

fMRI scans zullen worden gemaakt terwijl filmpjes met plaatjes die langzamerhand tevoorschijn komen uit ruis worden getoond, na toediening van placebo en na toediening van rivastigmine. De toediening van rivastigmine of placebo zal enkel-blind zijn (d.w.z. blind voor de proefpersoon). De eerste interventie-fMRI-sessie zal plaatsvinden op t=0 en de tweede fMRI-sessie zal enkele dagen (max. 1 week) plaatsvinden, op t=1. Interventies zullen worden gebalanceerd, d.w.z. de helft van de proefpersonen in één groep zal de placebo krijgen op t=0 en rivastigmine op t=1, terwijl de andere helft rivastigmine zal krijgen op t=0 en placebo op t=1.

MP patiënten met VH zullen na de laatste scansessie worden behandeld met een rivastigmine pleister, volgens een titratieschema (4,6 mg/24 uur, na 1 maand 9,5 mg/24 uur, hoogst getolereerde dosis). Cognitie en ernst van VH zullen worden bepaald tijdens de eerste sessie en na 2 maanden rivastigmine gebruik, m.b.v. de Scales for Outcomes in Parkinson's disease - part cognition (SCOPA-cog) en de University of Miami Parkinson's disease Hallucinations Questionnaire (UM-PD HQ), respectievelijk. Ook zal na 2 maanden bij MP patiënten

met VH de associatie tussen klinische respons op rivastigmine (verbetering op de SCOPA-cog en de UM-PDHQ) en veranderingen in cerebrale activatiepatronen worden onderzocht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen deelnemen aan 2 fMRI sessies, waarin een visuele taak wordt aangeboden na toediening van rivastigmine of placebo. Proefpersonen zullen enkele dagen voor de eerste fMRI-sessie een pleister ontvangen per post met rivastigmine (9,5 mg/24 uur) of placebo. Ze zullen geïnstrueerd worden om deze pleister aan te brengen op de avond voor de scan, voordat ze naar bed gaan. Eerder onderzoek heeft laten zien dat de concentratie rivastigmine langzaam stijgt na aanbrengen van de pleister en dat een plateau wordt bereikt tussen 8 en 26 uur (mediaan t_{max} 14,1 uur). De inhoud van de pleister (rivastigmine of placebo) is enkel-blind (d.w.z. blind voor de proefpersoon). De eerste fMRI-sessie zal plaats vinden op t=0 en de tweede sessie zal enkele dagen hierna plaats vinden, maximaal 1 week na de eerste scan (t=1). De timing van de interventie zal worden gebalanceerd, d.w.z. dat de helft van de proefpersonen de placebo krijgt op t=0 en rivastigmine op t=1, terwijl de andere helft rivastigmine krijgt op t=0 en placebo op t=1. Na de laatste scan sessie zullen de MP patiënten met VH een rivastigmine pleister voorgeschreven krijgen volgens een vast titratieschema (4,6 mg/24 uur, na 1 maand 9,5 mg/24 uur, hoogst tolereerbare dosis).

Inschatting van belasting en risico

Lokale irritatie pleister (geringe kans ivm korte tijd van aanbrengen)
Bijwerkingen geneesmiddel (minder kans dan bij capsule, gezien de concentratie van het middel in het bloed langzaam oploopt en geen piek bevat)

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1
9700 VB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1
9700 VB Groningen
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)

- MP volgens UK brain bank criteria
- Minstens wekelijks VH
- MMSE>24
- FAB>=12

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Instabiele interne of psychiatrische ziekte
- Visus <50% (Snellen kaart)
- Gebruik van ChE-I

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-06-2009
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Exelon
Generieke naam: rivastigmine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-03-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
EudraCT	EUCTR2008-008728-34-NL
CCMO	NL26430.042.09