

# Een exploratie van de verschillen in de hersenen tussen dopa-responsieve en dopa-resistente tremor bij de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 27-03-2014 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Wij willen onderzoeken of dopa-resistente en dopa-responsieve tremor bij de ziekte van Parkinson door verschillende hersengebieden geproduceerd worden. We verwachten dat de basale kernen een belangrijke rol spelen bij dopa-responsieve tremor,...

|                             |                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40810

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Dopa-responsieve vs. dopa-resistente Parkinson tremor

### Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

### Synoniemen aandoening

trillen, ziekte van Parkinson

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

**Overige ondersteuning:** Dutch Brain Foundation (Hersenstichting)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** functionele MRI, Magneet resonantie spectroscopie, Tremor, Ziekte van Parkinson

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in tremor-regelateerde hersenactiviteit in rust, tijdens een motore taak, en tijdens een cognitieve taak, zowel met als zonder dopaminerge behandeling, bij Parkinson patiënten met een dopa-resistente en een dopa-responsieve tremor.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn het verschil in GABA concentratie in de thalamus, structurele integriteit van de hersenstam (DTI), en functionele connectiviteit tussen basale ganglia en het cerebello-thalamo-corticale circuit, tussen beide Parkinson groepen en gezonde controles. Daarnaast onderzoeken we of er verschillen zijn in tremorkarakteristieken (frequentie, verdeling over het lichaam) tussen Parkinson patienten met een dopa-resistente en een dopa-responsieve tremor, en onderzoeken we cognitieve verschillen op een dopamine-gevoelige en dopamine-ongevoelige taak (gedrag buiten de scanner).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson is een veel voorkomende neurologische ziekte, gekenmerkt door tremor (trillen), stijfheid en traagheid. De ziekte wordt veroorzaakt door dopamine tekort in de basale kernen (een hersengebied), en kan behandeld worden met medicatie (levodopa). Echter, hoewel bij  $\pm 50\%$  van de patiënten tremor uitstekend reageert op levodopa, is dat bij  $\pm 50\%$  niet het

geval. De reden voor dit verschil is niet duidelijk. Dat staat de ontwikkeling van nieuwe therapieën in de weg, wat hard nodig is omdat er geen goede alternatieve behandeling voor tremor is. We hebben eerder een manier ontwikkeld om tremor-gerelateerde hersenactiviteit aan te tonen, namelijk simultaan meten van variaties in tremor amplitude (met EMG) en hersenactiviteit (met fMRI). Dat maakt het mogelijk om verschillen in hersenactiviteit tussen beide soorten tremor te onderzoeken. Daarnaast onderzoeken we de rol van GABA in beide tremor types, omdat GABA de belangrijkste inhibitoire neurotransmitter in het menselijk brein is, en omdat inhibitie van de thalamus in belangrijke mate gerelateerd is aan de expressie van tremor. Tenslotte onderzoeken we verschillen in de structurele integriteit van de hersenstam (met DTI) tussen Parkinson patiënten met een dopamine-responsieve en resistente tremor.

## **Doel van het onderzoek**

Wij willen onderzoeken of dopa-resistente en dopa-responsieve tremor bij de ziekte van Parkinson door verschillende hersengebieden geproduceerd worden. We verwachten dat de basale kernen een belangrijke rol spelen bij dopa-responsieve tremor, terwijl andere hersengebieden betrokken zijn bij dopa-resistente tremor.

## **Onderzoeksopzet**

Het onderzoek vindt plaats in 2 fases. In fase 1 meten we bij 80 Parkinson patiënten de ernst van de tremor voor en na dopaminerge behandeling (Levodopa-Benserazide 250 mg). Uit deze groep selecteren we 25 Parkinson patiënten met dopa-responsieve tremor, en 25 Parkinson patiënten met dopa-resistente tremor, die deelnemen aan fase 2. Daarnaast includeren we 25 gezonde mensen. Bij deze 3 groepen meten we de hersenactiviteit met een fMRI scan, en tremor variaties met EMG. Door deze combinatie van EMG-fMRI kunnen we testen welke hersengebieden gerelateerd is aan variaties in tremor amplitude. We onderzoeken alle patiënten twee keer: zonder hun normale medicatie, en na inname van Levodopa-Benserazide 250 mg. Daarnaast meten we met magneet resonantie spectroscopie (MRS) de concentratie van GABA in de thalamus, en de structurele integriteit van de hersenstam met DTI.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle Parkinson patiënten (n=80) worden getest zonder dopaminerge medicatie (eigen medicatie 12 tenminste uur gestaakt). Op de ene dag krijgen ze een placebo (met 10 mg Domperidon), op de andere dag dopaminerge medicatie (250 mg Levodopa-Benserazide en 10 mg Domperidon). Het doel van de interventie is om patiënten met een dopamine-responsieve tremor te onderscheiden van patiënten met een dopamine-resistente tremor, en om te testen of tremor-gerelateerde hersengebieden in beide groepen dopamine-responsief zijn. Dit is geen gerandomiseerd onderzoek. De gezonde controles krijgen geen interventie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het experimentele protocol zal bestaan uit klinische metingen, en de uitvoering van een simpele motore en cognitieve taak in de fMRI scanner. Deze metingen zullen uitgevoerd worden op drie ochtenden (duur: 4-4,5 uur per sessie). Op deze ochtenden zullen patiënten aankomen in een praktisch gedefinieerde off-state, ofwel 12 uur na de laatste inname van antiparkinson medicatie. Aan het einde van het experiment zal de inname van medicatie weer worden hervat zoals voorgeschreven. Tijdens het tijdelijk stilzetten van het medicatiegebruik is een verergering van de symptomen waarschijnlijk. Dit kan ongemak opleveren voor de patiënten. Op 2 ochtenden krijgt de patiënt een standaarddosering Levodopa (250 mg Levodopa-Benserazide) die hoger kan zijn dan voor hem/haar gebruikelijk. Dit kan soms tot bijwerkingen leiden (misselijkheid of orthostase). Om die reden krijgen patiënten Domperidon 10 mg, wat een standaardbehandeling is om deze bijwerkingen te voorkomen. Ook het lawaai dat de fMRI scanner maakt en het liggen in een kleine ruimte kunnen voor ongemak zorgen. Indien aan alle voorschriften wordt voldaan, leveren het experiment en het bijbehorende fMRI onderzoek echter geen risico's op voor de proefpersonen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier Postlaan 4  
Nijmegen 6525 GC  
NL

### **Wetenschappelijk**

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier Postlaan 4  
Nijmegen 6525 GC  
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)

- Idiopathische ziekte van Parkinson (UK brain bank criteria).
- Duidelijke rusttremor aan 1 tenminste arm (UPDRS tremor-score groter of gelijk aan 2).
- Dopaminerge medicatie met een duidelijke klinische response van niet-tremor symptomen (bradykinesie, rigiditeit).
- Milde tot matige ziekteernst (Hoehn and Yahr 1-3).

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Neurologische of psychiatrische co-morbiditeit (zoals beroerte, depressie).
- Ernstige hoofdtremor of dyskinesieën.
- Cognitieve stoornissen (MMSE < 26).
- Algemene MRI exclusiecriteria (zoals pacemaker, geïmplanteerde metalen onderdelen, diepe hersenstimulatie, claustrofobie).
- Co-medicatie die een verlengde QT-tijd kan geven.
- Zwangerschap.
- Leeftijd < 25 jaar.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Anders                |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd   |

|           |                           |
|-----------|---------------------------|
| Blinding: | Open / niet geblindeerd   |
| Controle: | Placebo                   |
| Doel:     | Algemeen wetenschappelijk |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 06-06-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 105                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 27-03-2014                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 17-12-2014                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 08-10-2015                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20997

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

## In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL47614.091.14 |
| OMON     | NL-OMON20997   |