

Tryptofaandepletie in patiënten met diepe hersenstimulatie van de subthalamische nucleus bij de ziekte van Parkinson: effecten op stemming en motorfuncties.

Gepubliceerd: 06-10-2014 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het doel van het onderzoek is het beoordelen van het effect van tryptofaandepletie op stemming en gedrag in PD patiënten behandeld met STN DBS. Hierdoor hopen we duidelijkheid te verkrijgen ten aanzien van de risicofactoren die mogelijk een rol...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41322

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tryptofaandepletie in PD patiënten behandeld met STN DBS.

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

de ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Spierfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diepe hersenstimulatie, serotonine, tryptofaandepletie, ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn veranderingen in stemming (depressie, (hypo)manie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

1. motor scores (zoals bepaald door de Unified Parkinson Disease Rating Scale en de motorcomponent van de reactietijdtaak
2. impulsiviteit (zoals bepaald door de impulsiviteitcomponent van de reactietijdtaak)
3. emotionele responsiviteit (zoals bepaald door de emotional responsiveness task)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson (zvP) is een progressive neurodegeneratieve aandoening, die primair gekenmerkt wordt door problemen met de motoriek. De klassieke symptomen zijn beven (tremor), stijfheid (rigiditeit) en traagheid (hypokinesie). Een significant verlies van de activiteit van de neurotransmitter dopamine in het nigrostriatale dopaminerge systeem, onderdeel

van het motorische circuit door de basale ganglia, wordt hiervoor verantwoordelijk gehouden. Een belangrijke kern in dit circuit is de nucleus subthalamicus (STN). In de zvP vertoont deze kern abnormale hyperactiviteit.

Patienten met de zvP worden initieel behandeld met dopaminerge medicijnen zoals levodopa. Bij langdurige behandeling met levodopa kunnen complicaties van deze therapie optreden, zoals dyskinesien, motor fluctuaties en andere bijwerkingen zoals hallucinaties. Bij deze patiënten, als ook bij therapieresistente patiënten, kan diepe hersenstimulatie (deep brain stimulation; DBS) van de de STN uitkomst brengen.

STN DBS verbetert de motorische symptomen van de zvP significant. Tevens kan de hoeveelheid dopaminerge medicatie worden gereduceerd, hetgeen gepaard gaat met een afname van bijwerkingen. Echter ondervindt een deel van de patiënten cognitieve en psychiatrische bijwerkingen van STN DBS: post-operatief zijn depressies, ontremming, cognitieve achteruitgang, verhoogde impulsiviteit en zelfmoord(pogingen) beschreven, welke een negatieve invloed op de kwaliteit van leven van de patient hebben, en erg belastend voor partner, mantelzorger of familie kunnen zijn. Tot wel 41% van alle geopereerde patienten last krijgt van (één van) deze psychiatrische problemen.

Verschillende psychiatrische en cognitive symptomen worden geassocieerd met een verstoring van de activiteit van het serotonine (5-hydroxytryptamine, ofwel 5-HT) systeem. Onderzoek in ratten wijst uit dat STN DBS het vuren van de 5-HT neuronen significant vermindert in de dorsale raphekernen, de meest belangrijke 5-HT kern in het brein. Hierdoor vermindert de hoeveelheid 5-HT in het brein, hetgeen een risicofactor is voor het optreden van depressie en andere psychiatrische verschijnselen. Onze hypothese is dat een dergelijk mechanisme ook bij PD patienten met STN DBS speelt. Ander onderzoek in Parkinson patienten heeft laten zien dat de 5-HT levels in de liquor van deze patienten verlaagd zijn.

Een belangrijke hypothese die nu vanuit beide gegevens gevormd kan worden, is dat STN DBS in parkinsonpatienten kan leiden tot psychiatrische complicaties door vermindering van de hoeveelheid 5-HT in het brein. In PD patienten met een reeds kwetsbaar 5-HT systeem, leidt stimulatie van de STN tot een verdere vermindering van de activiteit van de serotonerge raphe kernen, hetgeen kan predisponeren tot psychiatrische en cognitieve klachten. Tegelijkertijd leidt een verminderde serotonerge activiteit tot een verminderde inhibitie van de dopaminevrijstelling in het striatum, waardoor de serotonerge activiteitsdaling ook positieve effecten op de motorische symptomen kan hebben. Tryptopaandepletie is een vaak toegepaste methode om snel en kortdurend een reversiebele activiteitsvermindering van de 5-HT activiteit te bewerkstelligen. Bij kwetsbare patiënten, waartoe parkinsonpatienten en STN DBS patiënten per definitie behoren, kan dit waarneembare en meetbare symptomen uitlokken. Eerder onderzoek met tryptofaandepletie bij parkinsonpatienten liet zien dat verminderde 5-HT activiteit leidde tot verbeterde prestaties op een

motorische reactietijdtaak, en iets slechter scores voor geheugentaken.

Om te kunnen onderzoeken of STN stimulatie in patiënten met de ziekte van Parkinson inderdaad de trigger is voor het ontstaan van psychiatrische symptomen, willen we graag mensen met de ziekte van Parkinson die STN DBS geïmplantiseerd hebben gekregen onderzoeken: we willen cognitieve parameters en stemming meten tijdens tryptofaan depletie en *placebodepletie* met de STN stimulatie aan (ON) en uit (OFF). Op die manier kunnen we beoordelen of er ten gevolge van de DBS stimulatie bij PD patiënten met lage 5-HT waarden depressieve en impulsieve symptomen optreden: de tryptofaandepletie vergroot als het ware de bijwerkingen van de STN DBS uit.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het beoordelen van het effect van tryptofaandepletie op stemming en gedrag in PD patiënten behandeld met STN DBS. Hierdoor hopen we duidelijkheid te verkrijgen ten aanzien van de risicofactoren die mogelijk een rol zouden kunnen spelen bij het ontwikkelen van psychiatrische bijeffecten van STN DBS. Uiteindelijk willen we de STN DBS behandeling en management verbeteren voor toekomstige PD patiënten.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een interventiestudie met een placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd cross-over design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Tryptofaandepletie vs placeboconditie (geen depletie) 2. Onder beide condities wordt getest met de DBS stimulator aan en uit

Inschatting van belasting en risico

In totaal zullen er 2 testdagen zijn, gedurende welke de deelnemers een gehele dag zullen blijven voor het onderzoek, ongeveer van 9:00 - 17:00. Tijdens een testdag zullen participanten 3 testmomenten ondergaan, welke bestaan uit korte vragenlijsten, niet-invasief lichamelijk onderzoek (kleding kan worden aangehouden), en een tweetal taken die reactietijd en emotionele respons testen. Daarnaast zullen 3 maal bloed samples uit een infuusje afgenomen worden en zullen deelnemers een aminozuurdrankje moeten drinken (200ml). Deze drank bestaat uit aminozuren die ofwel de tryptofaandepletie, ofwel een placeboconditie (zonder depletie) bewerkstelligt. Tijdens de testdag mogen participanten rondlopen, en andere lichte activiteiten doen, zoals lezen, tv kijken, etc.

Er zijn geen ernstige risico's verbonden met deelnemen in de studie:

- Manipulatie van de STN DBS stimulator: deelnemers zullen iets van motor discomfort ervaren vanwege de terugkerende parkinsonistische motorsymptomen. Dit vormt echter geen risico voor de gezondheid van de deelnemer. Belangrijk is dat de pre-testing stimulatieparameters weer ingesteld zullen worden direct na het testen.
- Ingestie van de aminozuurdrank om de tryptofaandepletie te bewerkstelligen wordt als veilig beschouwd. Misselijkheid, hoofdpijn en overgeven zijn bijeffecten die zijn gerapporteerd in de literatuur, maar deze effecten komen maar weinig voor.

Participatie in deze studie levert geen direct voordeel op voor de deelnemer. Echter, door middel van deze studie hopen we dat we STN DBS behandeling kunnen verbeteren voor toekomstige PD patienten.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6202 AZ
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)

Participanten moeten wilsbekwaam zijn

Participanten moeten chirurgie hebben ondergaan ten bate van implantatie van STN DBS elektroden wegens de ziekte van Parkinson; Leeftijd, duur en ernst van de ziekte van Parkinson en duur van DBS implantatie spelen geen rol bij de selectieprocedure.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdtrauma in het verleden

Beroerte in het verleden

Neurologische ziekten anders dan de ziekte van Parkinson

Psychoactieve medicatie: antidepressiva en antipsychotica (een stabiele dosis bezodiazepines is toegestaan).

Huidige maligniteit of infectie

Klinisch relevant cognitieve beperking, geoperationaliseerd in een Mini Mental State Examination score van <24

Huidige psychiatrische symptomatologie, geoperationaliseerd als een score > 16 op de Hamilton Depression Scale of een score >2 op één van de items van de MDS-UPDRS sectie I.; Leeftijd, duur en ernst van de ziekte van Parkinson en duur van DBS implantatie spelen geen rol bij de selectieprocedure.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 11-02-2016
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL46543.068.13