

De noradrenerge basis van Parkinson tremor: een fMRI studie

Gepubliceerd: 17-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Ik ga de hypothese toetsen dat het noradrenerge systeem tremor-gerelateerde activiteit in het cerebello-thalamo-corticale circuit versterkt. Meer specifiek zal ik toetsen hoe deze modulatie tot stand komt, i.e. via welke hersengebieden en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55729

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Noradrenerge basis van Parkinson tremor

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

tremor, ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurologie

Overige ondersteuning: VENI beurs

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fMRI, Noradrenaline, Tremor, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tremor-gerelateerde activiteit en connectiviteit (gemeten met EMG-fMRI)

Secundaire uitkomstmaten

Structurele integriteit van de locus coeruleus (gemeten met neuromelanine gevoelige MRI).

Functionele integriteit van de locus coeruleus (gemeten met taak fMRI).

Klinische parameters (tremor scores, gemeten met de UPDRS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson is de op een na meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte wereldwijd. Klinisch wordt de ziekte van Parkinson gekenmerkt door motore traagheid (bradykinesie), stijfheid (rigiditeit), en tremor. Pathofysiologisch wordt de ziekte van Parkinson gekenmerkt door dopamine gebrek in het striatum, maar de dopaminerge basis van tremor staat ter discussie. Zo correleert dopamine gebrek in het striatum met alle motorische symptomen behalve tremor. Daarnaast reageert tremor vaak niet op dopaminerge medicatie. Tremor verergert wel in hoge mate tijdens psychologische stress, and recente bevindingen laten zien dat het noradrenerge (stress) systeem hyperactief is bij de ziekte van Parkinson. Gebaseerd op empirische (fMRI) data heb ik recent een nieuw cerebraal model van Parkinson tremor voorgesteld. Volgens dit model wordt tremor geïnitieerd in de basale ganglia en versterkt in het cerebello-thalamo-corticale circuit. In dit onderzoek zal ik dit model als de basis gebruiken om te begrijpen hoe het noradrenerge (stress) systeem Parkinson tremor versterkt.

Doel van het onderzoek

Ik ga de hypothese toetsen dat het noradrenerge system tremor-gerelateerde activiteit in het cerebello-thalamo-corticale circuit versterkt. Meer specifiek zal ik toetsen hoe deze modulatie tot stand komt, i.e. via welke hersengebieden en verbindingen.

Onderzoeksopzet

Cross-over interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie betreft alleen Parkinson patiënten met een tremor-dominant fenotype (n=40). Parkinson patiënten met een non-tremor fenotype (n=30) ondergaan 1 sessie (zonder interventie). Zij dienen als controle voor de tremor-dominante groep, waarbij we de structurele integriteit van de locus coeruleus (met MRI) tussen groepen vergelijken, en om de locus coeruleus te lokaliseren (taak fMRI). Om het noradrenerge systeem te activeren, zal ik een gevalideerde en gecontroleerde stress-inductie taak (cognitive-coactivation: alternating blocks of mental arithmetic versus rest) gebruiken. Tijdens deze taak wordt patiënten gevraagd om moeilijke rekensommen op te lossen onder tijdsdruk en onder sociale druk. De controle taak bestaat uit makkelijke rekensommen zonder tijdsdruk of sociale druk. Daarnaast zal ik een farmacologische interventie (propranolol 1 dosis van 40 mg) gebruiken om de invloed van psychologische stress op het tremor circuit te dempen. Propranolol wordt in de kliniek veelvuldig gebruik om tremor te behandelen. De controle conditie is een placebo.

Inschatting van belasting en risico

De belasting is verschillend voor de twee groepen.

1. Voor de tremor-dominante groep (n=40) geldt:

Het experimentele protocol bestaat uit klinische metingen, en de uitvoering van een simpele cognitieve taak in de fMRI scanner. Deze metingen worden gedaan op twee verschillende dagen (ochtend, 4 uur per sessie). Patiënten zullen komen in een praktisch gedefinieerde OFF state, dat wil zeggen ten minste 12 uur na inname van hun laatste dopaminerge medicatie. Aan het einde van de metingen mogen zij deze medicatie alsnog innemen. Zonder dopaminerge medicatie zullen de Parkinson symptomen tijdelijk wat erger zijn, en dit kan tot ongemak leiden. Tijdens 1 sessie zullen patiënten een enkele dosis propranolol (40 mg) krijgen. Propranolol wordt in de klinische praktijk vaak gebruikt als behandeling tegen tremor. Dit kan soms tot tijdelijke bijwerkingen leiden zoals duizeligheid, bradycardie, en koude handen/voeten. Tijdens de metingen zullen we patiënten uitgebreid monitoren (bloeddruk metingen, hartritme) om risico's te voorkomen. De taak die patiënten in de scanner uitvoeren is ontwikkeld om psychologische stress te induceren, en dat kan ook tot enig ongemak leiden. Ten slotte kan het geluid van de MRI scanner, en het liggen in een nauwe ruimte, leiden tot ongemak. Als aan alle veiligheidsmaatregelen wordt voldaan, zijn er geen risico's voor patiënten.

2. Voor de non-tremor groep (n=30) geldt:

Het experimentele protocol bestaat uit klinische metingen, en de uitvoering van een simpele cognitieve taak in de fMRI scanner. Deze metingen worden gedaan op

1 dag (ochtend, 4 uur per sessie). Patienten zullen komen in een praktisch gedefinieerde OFF state, dat wil zeggen ten minste 12 uur na inname van hun laatste dopaminerge medicatie. Aan het einde van de metingen mogen zij deze medicatie alsnog innemen. Zonder dopaminerge medicatie zullen de Parkinson symptomen tijdelijk wat erger zijn, en dit kan tot ongemak leiden. Ten slotte kan het geluid van de MRI scanner, en het liggen in een nauwe ruimte, leiden tot ongemak. Als aan alle veiligheidsmaatregelen wordt voldaan, zijn er geen risico's voor patiënten.

Ten aanzien van het nut van dit onderzoek:

Tremor is een veelvoorkomend en invaliderend symptoom van de ziekte van Parkinson. Als de tremor niet reageert op dopaminerge medicatie, zijn er maar weinig therapeutische opties over. Betere pathofysiologische inzichten zijn nodig voor een rationele basis van nieuwe behandelingen. Deze studie heeft als doel om de pathofysiologie van Parkinson tremor beter te begrijpen. Daarbij richten wij ons op het noradrenerge systeem. De identificatie van het neurale substraat van deze invloed zal ons helpen begrijpen waarom tremor enorm toeneemt tijdens psychologische stress. Deze studie zou derhalve ook belangrijke aanknopingspunten voor nieuwe therapieën voor tremor-dominante Parkinson patiënten kunnen bieden.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525 GC
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

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 volgens de UK Brain Bank criteria
- Patienten vallen in een van twee groepen (fenotypen):
- tremor-dominant fenotype (gedefinieerd als een rust tremor score van ≥ 2 UPDRS punten voor ten minste 1 arm, of:
- non-tremor fenotype (gedefinieerd als een tremor score van 0 punten op de UPDRS)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gebruik van beta blokkers
- neuropsychiatrische co-morbiditeit
- contraindicaties voor MRI onderzoek (bijvoorbeeld pacemaker, geïmplanteed metaal, DBS electrodes, claustrofobie)
- Hartritmestoornissen (op ECG)
- contraindicaties voor beta-blokkers (bijvoorbeeld 1e graad AV block, bradycardie, gestoorde perifere circulatie, astma of obstructieve longziekte, hypotensie)
- Medicatie die kan interacteren met propranolol, andere bèta-blokkers, calcium antagonisten, digoxine, cimetidine, hydralazine, fluvoxamine, rifampicine, barbituraten, amiodaron, flecainide, kinidine, propafenon, disopyramide, chlorpromazine, en clonidine.
- Gebruik van medicatie die relevante CYP enzymen remt, verantwoordelijk voor het metaboliseren van propranolol (CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19): fluoxetine, paroxetine, sertraline, duloxetine, terbinafine, cinacalcet, bupropion, ciprofloxacin)
- Ernstige hoofdtremor of dyskinesieën
- Cognitieve stoornissen (MMSE < 26)
- Ernstige ziekte: ziekte duurt > 10 jaar, ernstige ON/OFF fluctuaties, of

levodopa equivalent dose > 1200 mg/dag

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-10-2019
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Propranolol (40 mg)
Generieke naam:	Propranolol (40 mg)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2021
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-004629-18-NL
CCMO	NL59724.091.16