



Het TALISMAN-project

Hoogtesimulatie als basis voor behandeling van parkinson

Tijdens het rijden over een bergpas in Oostenrijk bemerk je minder tremor. Aangekomen in de Pyreneeën gaat het lopen een stuk gemakkelijker en na het verlaten van het vliegtuig in Bhutan, in het Himalaya-gebergte, worden alle symptomen even beter. Het zijn wonderlijke anekdotes van mensen met parkinson die in de bergen een tijdelijke verbetering van hun klachten ervaren. De laatste anekdote is van Michael J. Fox, beroemd acteur en zelf levend met parkinson. Onderzoekers van het Expertisecentrum voor Parkinson en Bewegingsstoornissen van het Radboudumc in Nijmegen werden benaderd door de goede doelen organisatie van de acteur zelf om deze anekdotes verder te onderzoeken. Het bracht de onderzoekers op nieuwe ideeën over hoe parkinsonsymptomen beïnvloed kunnen worden. Nu wordt onderzocht of deze verbetering van klachten in het lab nagebootst en mogelijk slim ingezet kan worden, in de zoektocht naar nieuwe behandelingen. Voor de opzet en uitvoering van de studie werken Radboudumc-onderzoekers samen met mensen met parkinson.

Hoe zou het nabootsen van hoogte parkinsonsymptomen kunnen verbeteren?

Een mogelijke verklaring voor deze bijzondere ervaringen is de ijle samenstelling van de lucht in de bergen: er zit minder zuurstof in door een lagere luchtdruk. Onderzoek in mens én dier laat zien dat het inademen van ijle lucht aanzet tot allerlei reacties die de cellen in het lichaam en de hersenen beschermen tegen deze situatie. Sommige van deze reacties zouden ook parkinsonsymptomen tijdelijk kunnen verbeteren. Zo blijkt uit dieronderzoek dat vormen van hoogtesimulatie zorgen voor een afgifte van dopamine in hersengebieden die betrokken zijn bij de ziekte van Parkinson. Daarnaast worden celprocessen aangezet die de weerbaarheid van cellen voor een 'tekort' aan zuurstof vergroten: het lichaam raakt meer en meer gewend aan de huidige en toekomstige hoogte.

Gedacht wordt dat dit op celniveau twee processen verbetert die mogelijk betrokken zijn bij de oorzaak van de ziekte van Parkinson: een verstoorde functie van de mitochondriën, de energiefabrieken van de cel, én verstoring van de bloedhersenbarrière, de 'muur' die de hersenen voor invloeden van buitenaf beschermt. Door een betere werking van deze processen kunnen hersencellen beter en langer functioneren.

De uitdaging is om deze beschermende reacties langer te laten duren, zodat het effect op parkinsonsymptomen groter en langer wordt. Na enkele dagen in de bergen heeft een mens zich echter aangepast en verdwijnen de positieve effecten van hoogtesimulatie. Door snel achter elkaar het inademen van berglucht en kamerlucht af te wisselen, denken de onderzoekers dit effect te kunnen vergroten en verlengen. Het lichaam moet zich

namelijk elke keer opnieuw aanpassen als een nieuwe fase van berglucht aanbreekt, waarmee de beschermende processen op gang worden gehouden. Daarom is het niet uitgesloten dat deze therapie niet alleen korte- maar ook langetermijneffecten zou kunnen hebben. Dit wordt ook onderzocht in dit TALISMAN-project (Treatment by ALtitude SiMulAtioN, 'behandeling door hoogtesimulatie').

Is er al meer bekend over hoe hoogte of hoogtesimulatie symptomen veranderd in mensen met parkinson?

Omdat bekend is dat parkinsonsymptomen door veel verschillende factoren zowel positief als negatief beïnvloed kunnen worden en vakantie voor mensen vaak een ontspannende gebeurtenis is die symptomen op zichzelf al kan beïnvloeden, hebben de onderzoekers inmiddels een bijzonder onderzoek afgerond. In de zogenaamde Holiday Survey (het Vakantie als Medicijn Onderzoek) werden aan mensen met parkinson over de hele wereld die recent op vakantie waren geweest allerlei kenmerken over hun vakantie gevraagd, zoals de bestemming, temperatuur en hoe actief en stressvol de vakantie was. Vervolgens werd gevraagd naar symptoomverandering op vakantie. Op deze manier konden deelnemers niet weten welke vragen de onderzoekers probeerden te beantwoorden en waren ze 'blind' voor het doel van de studie. Het was moeilijk de verschillende effecten van de vakantiekenmerken te scheiden, maar bijna de helft van de deelnemers ervoer een belangrijke symptoomverbetering,

Improving the lives of people with Parkinson's



Dick Thijssen



Gerben Kestens



Marjan Meinders



Hannie Meijerink

met name bij een actieve maar niet uitputtende vakantie in warm weer. Bovendien vonden de onderzoekers aanwijzingen dat mensen die in de bergen boven 2000 meter waren geweest, vaker aangaven dat sommige parkinsonsymptomen verbeterden. Deze resultaten worden nu opgeschreven voor publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift. Voorlopige resultaten kunnen al gelezen worden op de website van ParkinsonNEXT*.

Hoe ziet het TALISMAN-onderzoek eruit?

Het TALISMAN-project wordt gefinancierd door de Amerikaanse Michael J. Fox Foundation voor parkinson-onderzoek. Het onderzoek probeert in verschillende fasen een antwoord te geven op de vraag of en hoe hoogtesimulatie ingezet kan worden als parkinson-behandeling.

Het doel is om in twee onderzoeken, TALISMAN-1 en TALISMAN-2, de korte- en langetermijneffecten van hoogtesimulatie vast te gaan stellen.

In TALISMAN-1 wordt gekeken naar hoe mensen met parkinson op de korte termijn reageren op hoogtesimulatie door in het laboratorium de samenstelling van verschillende soorten ijle berglucht na te bootsen en dat via een zuurstofmasker toe te dienen. Eenmaal per week gedurende tien weken krijgen 15 deelnemers mét en 5 deelnemers zonder bekende eerdere symptoomverbetering op hoogte (>2000 meter) de behandeling toegediend. Door bloedonderzoek en neurologische tests analyseren we de symptomeffecten

en cellulaire reacties die optreden. Omdat alles zo precies mogelijk gemeten wordt, stellen de deelnemers hun ochtend-inname van dopamine-medicijnen uit tot na de behandelochtend (2,5 uur). TALISMAN-1 is de eerste studie wereldwijd die de effecten en mechanismen van hoogtesimulatie in mensen met parkinson probeert te achterhalen. Na deze studie volgt TALISMAN-2, waarbij mensen met parkinson thuis de hoogtesimulatie ondergaan. Omdat dit het mogelijk maakt om de behandeling vaker en langer te geven, kunnen de langetermijneffecten van hoogtesimulatie onderzocht worden voor de eerste keer in mensen met parkinson.

Wie zijn hierbij betrokken?

Het onderzoek kan niet opgezet en uitgevoerd worden zonder nauwe betrokkenheid van mensen met parkinson. **Gerben Kestens** denkt mee over de opzet en uitvoering van de eerste studie. "Ik ben een kleine vier jaar onder behandeling voor parkinson in het Radboudumc en ben benaderd door Jules of ik mee wilde denken en werken aan een nieuw onderzoek over het effect van hoogtesimulatie op de symptomen van parkinson. Natuurlijk heb ik meteen ja gezegd, ik wil namelijk niet toekijken maar actief deelnemen aan onderzoeken en samen werken aan een toekomstige remedie. We kunnen niet genoeg onderzoek doen!" **Hannie Meijerink**, patiëntonderzoeker van de Parkinson Vereniging sluit zich hierbij aan. "We mogen ons gelukkig prijzen dat er zo veel onderzoek naar behandelingen wordt gedaan. Mooi is

dat dit TALISMAN-onderzoek is opgezet naar aanleiding van bevindingen van parkinsonpatiënten. Voor dit onderzoek is een onafhankelijke veiligheidscommissie opgericht, waar ik lid van ben. Ik houd daarmee toezicht op de veiligheid voor deelnemers en of het protocol gevolgd wordt. Het is heel fijn en belangrijk dat we steeds vaker betrokken worden bij onderzoeken en gewaardeerd worden om onze inbreng. Het enthousiasme en de gedrevenheid van onderzoekers zijn voor mij weer een stimulans om me in te zetten als patiëntonderzoeker."

Het TALISMAN-onderzoek gaat in het najaar van 2021 van start. De deelnemersgroep bestaat uit mensen met parkinson mét en zónder positieve ervaringen van symptomen op ten minste 2000 meter hoogte. Neem contact op via jules.m.janssendaalen@radboudumc.nl of kijk op www.ParkinsonNEXT.nl of u kunt deelnemen.

Het onderzoek is een groot multidisciplinair project dat wordt geleid door onderzoekers van het Parkinson-expertisecentrum en de afdeling Fysiologie van het Radboudumc. Samen met experts van de afdelingen Longziekten en intensive care van het Radboudumc bundelen zij hun krachten en kennis. Arts-promovendus **Jules Janssen Daalen**, neuroloog **Bas Bloem**, fysioloog **Dick Thijssen** en senior-onderzoeker **Marjan Meinders** (allen Radboudumc) vormen het coördinerende team.

*www.parkinsonnext.nl/vakantie-als-medicijn-de-resultaten-zijn-bekend/