

Dopaminerge neurotransmissie en cognitieve achteruitgang in velocardiofaciaal syndroom

Gepubliceerd: 22-07-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

1. Hoe is de dopaminerge neurotransmissie in volwassenen mensen met VCFS die functioneren op een intellectueel niveau van matig /ernstig zwakzinnigheid (IQ

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31666

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dementie in VCFS

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

cognitieve achteruitgang, dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NARSAD

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie, Dopaminerge neurotransmissie, Velocardiofaciaal syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In plasma (T0,3,6): (HVA), MHPG), VMA, prolactine, spiegel AMPT, proline

In urine (T0,6): HVA, MHPG, VMA en dopamine en norepinephrine, proline

Genotypering (DNA isolatie T0): COMT val/met polymorfisme; COMT enzym activiteit in erythrocyten of lymfocyten; Andere COMT polymorfismen

Secundaire uitkomstmaten

Extrapiramidale bijwerkingen; IQ; Dementieschaal DMR en DSDS; Psychiatrische symptomatologie: PASADD; Gedrags scorelijsten: ABCL en SGZ (bij IQ beneden de 50); Intelligentieonderzoek mbv Wechsler IQ- onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste patiënten met het velocardiofaciaal syndroom functioneren cognitief op een zwakbegaafd tot licht verstandelijk gehandicapt niveau. Veel van de patiënten ($\pm 30\%$) worden psychotisch en ontwikkelen vaak schizofrenie, waarmee het ons mogelijk meer inzicht geeft in de pathofysiologie van psychoses. Binnen de 22q11 regio bevinden zich een aantal kandidaat genen voor schizofrenie. Het gen dat codeert voor catechol-O-methyl-transferase (COMT) is in deze regio gelegen, en is een van de belangrijkste kandidaat genen voor schizofrenie en andere psychiatrische stoornissen. COMT is een enzym dat catecholamines kataboliseert. Een deletie van 22q11.2 resulteert meestal in haploinsufficiëntie van het COMT gen. Dit kan op zijn beurt een verhoging van de DA concentratie in de hersenen veroorzaken, en zo het risico verhogen een psychose te ontwikkelen. In onze eigen populatie van niet-psychotische volwassenen met VCFS hebben we onlangs een verstoorde dopaminerge neurotransmissie aangetoond. Een deel van de mensen met VCFS, die last hebben van ernstige psychoses, maakt een cognitieve achteruitgang door. Ook zijn er patiënten die een veel lagere intelligentie (zonder achteruitgang) hebben dan

tot nu toe in de literatuur beschreven werd. Het is onduidelijk of deze subpopulaties een minder goed functionerend dopaminerg neurotransmittersysteem hebben, vergeleken met een beter functionerende populatie met VCFS. Daarnaast is het de vraag of de subpopulatie die achteruit gaat baat zou hebben met een AMPT-interventie zoals eerder is beschreven.

Doel van het onderzoek

1. Hoe is de dopaminerge neurotransmissie in volwassenen mensen met VCFS die functioneren op een intellectueel niveau van matig /ernstig zwakzinnigheid (IQ <55) door i) een sterke achteruitgang in cognitief en dagelijks functioneren doormaken of ii) altijd op een laag intellectueel functioneerden en niet achteruitgegaan zijn?
2. Is het mogelijk om na de eenmalige challenge een voorspelling te geven op een eventueel succes van de trial?
3. Hoe reageert deze populatie op een trial met 4 weken interventie van 1g AMPT?
4. Hangt enige problematiek samen met het feit of er sprake is van een laag actief COMT gen, de lengte van de deletie en of met andere genotyperingen?
5. Hoe ziet het gedragsfenotype (behavioral phenotype) bij de verstandelijk gehandicapte patiënt met een IQ beneden de 55 met VCFS er uit?

Onderzoeksopzet

Toediening van AMPT in een eenmalige dosis van 1,5 gram en in een korte trial van 4 weken waarbij tweemaal daags 0,5 gram AMPT gegeven wordt.

Onderzoekspopulatie: Onderzoekspopulatie Klik icoon voor meer hulp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Eenmalige AMPT toediening (Challenge): Orale toediening van 1,5 gram AMPT. Vooraf en achteraf worden parameters in bloed en urine bepaald.
- AMPT Trial: 4 weken lang twee maal daagse dosering van 0,5 gram AMPT

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers kunnen zich gesedeerd en licht somber voelen. Eventueel kunnen extrapyramidale bijwerkingen optreden. Daarnaast is een motorische onrust beschreven. Eventueel kan een benzodiazepine voorgeschreven worden om verlichting te geven.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
1105 AZ Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
1105 AZ Amsterdam
Nederland

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)

Het hebben van een deletie 22 q11.2

Premorbide IQ boven de 70 en op dit moment beneden de 55.

Premorbide IQ beneden de 55.

Enkel voor de interventiegroep: ernstige psychiatrische en/of gedragsproblemen welke tot nu toe refractair voor behandelingen zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-07-2008
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Demser
Generieke naam:	Metyrosine, alpha-methyl-L-tyrosine of AMPT

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	22-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den

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	EUCTR2006-003979-12-NL
CCMO	NL21082.000.08