

Genetische en farmacologische aspecten van executieve functiestoornissen in psychiatrische stoornissen

Gepubliceerd: 25-09-2007 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

De resultaten kunnen meer inzicht verschaffen in de neurobiologie van EFS. Meer inzicht in interindividuele verschillen in de gevoeligheid van het dopaminerge systeem van vrijwilligers enerzijds en patiënten met schizofrenie, ASS of 22q11DS...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31059

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetische en farmacologische aspecten van executieve functiestoornissen

Aandoening

- Overige aandoening
- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

aandacht, executieve functiestoornissen

Aandoening

psychische stoornissen: ontwikkelingsstoornissen (Autisme Spectrum Stoornissen)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dopamine, executieve functiestoornissen, fMRI, Metyrosine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) contrast, gemeten middels een MRI scanner tijdens het uitvoeren van psychologische tests die en beroep doen op de executieve functies

Secundaire uitkomstmaten

De synthese van catecholamines wordt bepaald aan de hand van de volgende plasma spiegels:

- * homovanilline zuur (HVA),
- * 3-methoxy-4 hydroxyphenethyleneglycol (MHPG),
- * VMA

en de volgende urine spiegels

- * HVA
- * MHPG
- * VMA
- * dopamine (vrij en geconjugeerd)
- * norepinephrine (vrij en geconjugeerd)

Deze spiegels worden bepaald direct voorafgaand aan toediening van de eerste gift tabletten (placebo of AMPT) en twee uur na toediening van de derde gift (placebo of AMPT). Twee uur na inname van de derde gift zal eveneens de plasmaspiegel van AMPT worden bepaald. Tevens wordt er bloed afgenomen voor DNA isolatie en de bepaling van genetische markers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het identificeren van onderliggende genetische en farmacologische mechanismen voor executieve functiestoornissen (EFS) in psychiatrische stoornissen is belangrijk. Tot op heden is er geen (farmaco) therapie voor EFS, terwijl zij frequent voorkomen bij psychiatrische patiënten. Mensen met schizofrenie, ASS en 22q11DS zijn in verhoogde mate gevoelig voor prefrontale hersenafwijkingen, zoals EFS, die sociaal en maatschappelijk functioneren beperken. Het voorkomen van EFS wordt in toenemende mate als bepalend gezien voor het functioneren op lange termijn.

De prefrontale hersengebieden spelen een centrale rol in EFS. Het belangrijkste neurotransmitter systeem van de prefrontale hersengebieden (de prefrontale cortex, PFC) en de daaraan verbonden executieve functies is het dopaminerge systeem. De neurotransmitter dopamine wordt onder andere afgebroken door het enzym catechol-O-methyltransferase (COMT). Het COMT-gen bevat een functioneel polymorfisme met twee varianten: een lage activiteitsvorm (Met) en een hoge activiteitsvorm (Val). Hoe dopaminerge afwijkingen tot EFS leiden is nog altijd onopgehelderd. Verondersteld wordt dat door een verhoogde dopaminerge neurotransmissie de informatie verwerking afwijkend is, wat uiteindelijk zou kunnen resulteren in verstoorde executieve functies en het ontstaan van psychotische symptomen. Om meer inzicht te krijgen in de rol van de dopaminerge neurotransmissie in de PFC bij EFS, willen wij de effecten van farmacologische dopaminerge manipulatie op drie verschillende executieve functie taken onderzoeken met functionele magnetische resonantie tomografie (fMRT) en *-methylparatyrosine (AMPT), een tyrosine hydroxylase remmer die tijdelijk de aanmaak van dopamine remt.

Uit de literatuur is gebleken dat het COMT Val/Met polymorfisme zowel bij gezonde vrijwilligers als bij mensen met schizofrenie het prefrontale cognitieve functioneren inclusief executieve functies moduleert. Het is niet bekend hoe dopamine depletie EFS bij patiënten met ASS, 22q11DS en schizofrenie beïnvloedt.

In een klinisch onderzoek met dopamine D2-receptor antagonisten (bijvoorbeeld risperidon) laten kinderen met ASS cognitieve en gedragsverbeteringen zien op het gebied van sociale vaardigheden, hyperactiviteit, aandacht, objectrelatie en agressie. Echter, dopaminerge neurotransmissie en een eventueel effect van het COMT Val/Met polymorfisme in ASS zijn niet systematisch onderzocht. Het is denkbaar dat er een verband bestaat tussen EFS, een mogelijke ontregeling van prefrontale (dopaminerge) neurotransmissie, en het COMT Met/Val polymorfisme. Mensen met ASS en 22q11DS vormen een uniek model voor het bepalen van biologische markers van EFS. Mensen met ASS tonen namelijk EFS en prefrontale hersenfunctiestoornissen gemeten met fMRT. Ook zijn er aanwijzingen voor structurele en metabole afwijkingen in de prefrontale cortex (PFC). Mensen met 22q11DS zijn COMT haploinsufficient als gevolg van een deletie op chromosoom 22q11. Waarschijnlijk verklaart dit deels de verhoogde kwetsbaarheid voor EFS en psychotische stoornissen in mensen met 22q11DS. Mensen met 22q11DS vormen dus ook een uniek model voor het bepalen van biologische markers die betrokken zijn bij EFS.

Doel van het onderzoek

De resultaten kunnen meer inzicht verschaffen in de neurobiologie van EFS. Meer inzicht in interindividuele verschillen in de gevoeligheid van het dopaminerge systeem van vrijwilligers enerzijds en patiënten met schizofrenie, ASS of 22q11DS anderzijds kan mogelijkheden bieden voor risicostratificatie en voorspellingen van het therapeutische effect van antipsychotica.

Onderzoeksopzet

Twintig mensen met schizofrenie, twintig mensen met ASS en twintig mensen met 22q11DS en twintig gezonde vrijwilligers zullen worden onderzocht in een dubbelblinde, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde cross-over studie. Drie verschillende executieve functie taken van de Maudsley Attention and Response Inhibition battery (MARS) worden in de MRI scanner afgenomen: de GO-NOGO-, de STROOP-, en de SWITCH-taak. Alle taken worden een keer onder baseline condities en een keer na tijdelijke acute dopamine depletie met AMPT afgenomen. Dit zal plaatsvinden in twee verschillende sessies die binnen een periode van twee weken in gerandomiseerde volgorde uitgevoerd zullen worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdelijke acute dopamine depletie middels alpha-metyrosine (AMPT)

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke reversibele bijwerkingen zijn stijfheid (extrapyramidale symptomen), dysforie, voorbijgaande angst, vermoeidheid, sedatie en slaapproblemen. Bij een eerdere studie binnen onze groep met 24 vergelijkbare proefpersonen traden bij

de voorgestelde dosis alleen klachten van slaperigheid op. Er zijn geen meldingen van langer durende bijwerkingen en dit is farmacologisch ook niet te verwachten gezien de halfwaardetijd van 3.4- 3.7 uur. Verder is er een balasting in tijd van 2 dagdelen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
1105 AZ Amsterdam
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)

Twintig mensen met schizofrenie, twintig mensen met ASS en twintig mensen met 22q11DS

tussen de 18 en 40 jaar. Tevens twintig gezonde vrijwilligers, gematched op leeftijd, geslacht en IQ, zonder psychiatrische voorgeschiedenis, zonder gebruik van psychoactieve medicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zwangerschap en metalen die gecontra-indiceerd zijn bij MRI onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2007
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Demser
Generieke naam:	metyrosine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2007-004552-36-NL
CCMO	NL19245.018.07