

Cardiale sympathische activiteit in het 22q11 deletie syndroom.

Gepubliceerd: 24-11-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Doel van deze studie is het in beeld brengen van cardiale sympathische activiteit bij mensen met 22q11DS en het effect van catecholamine depletie hierop.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35870

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cardiale sympathische activiteit in het 22q11 deletie syndroom.

Aandoening

- Overige aandoening
- Hartritmestoornissen
- Endocriene aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

cardiale sympathische innervatie, cardiale zenuwactiviteit

Aandoening

cardiale sympathische activiteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 123I-MIBG, 22q11 deletie syndroom, cardiologie, sympathische innervatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil cardiale sympathische activiteit gemeten middels 123I-MIBG tussen mensen met 22q11DS en gezonde vrijwillers met en zonder catecholamine depletie.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een duidelijke relatie tussen de catecholamines dopamine en noradrenaline, waarbij de productie van zowel dopamine als noradrenaline afhankelijk is van tyrosine. De omzetting van tyrosine kan worden geremd met alfa-methylparatyrosine (AMPT), een reversibele tyrosine hydroxylase remmer. Toediening van AMPT leidt tot lagere concentraties van catecholamines in bloed en urine.

Een deletie in chromosoom 22q11 komt relatief vaak voor en wordt gekenmerkt wordt door een variabel klinisch fenotype met onder andere congenitale hart- en aangezichtsafwijkingen en cognitieve- en gedragsproblemen. Het gen voor het enzym catechol-O-methyl-transferase (COMT) is een van de genen die in dit verwijderde stukje chromosoom zit. Dit enzym zorgt voor afbraak van catecholamines. Mensen met het 22q11 deletie syndroom (22q11DS) hebben dus slechts één copie van het COMT gen en hebben hierdoor waarschijnlijk een verstoorde afbraak van catecholamines in vergelijking met controles. Ook na inname van AMPT is het dopamine metabolisme lager bij mensen met 22q11DS dan bij gezonde controles.

Omdat COMT ook betrokken is bij de afbraak van noradrenaline lijkt het

waarschijnlijk dat naast dopamine ook noradrenaline verhoogd is bij 22q11DS. Dit is van belang omdat er een duidelijke associatie bestaat tussen een verhoogde concentratie van noradrenaline en het voorkomen van hartritmestoornissen. Belangrijk hierbij is dat in mensen met 22q11DS casuïstiek bestaat waarin de relatie tussen het voorkomen van hartritmestoornissen en een verhoogde concentratie van noradrenaline beschreven wordt. Recent is tevens gebleken dat 22q11DS ook geassocieerd is met plotse dood. Op dit moment is er echter geen kennis over de cardiale sympathische activiteit in patiënten met 22q11DS.

Het bepalen van de concentratie noradrenaline in het hart is mogelijk met 123I-meta-iodobenzylguanidine (123I-MIBG). Wij veronderstellen dat bij 22q11DS de concentratie van noradrenaline in het hart verhoogd is, met als gevolg een verlaagde opname van 123I-MIBG in het hart door downregulatie van de pre-synaptische gelegen noradrenaline reuptake transporter (NET). Bovendien is het te verwachten dat door depletie m.b.v. AMPT de pre-synaptische concentratie van noradrenaline snel zal dalen met als gevolg een toename van de 123I-MIBG heropname via de gereactiveerde NET. Het belang van dit onderzoek ligt in het feit dat er een duidelijke relatie bestaat tussen een verhoogde cardiale sympathische activiteit en het voorkomen van hartritmestoornissen. In hoeverre een verhoogde cardiale sympathische activiteit in 22q11DS geassocieerd is met het verhoogde risico op (fatale) hartritmestoornissen is niet bekend.

Doel van het onderzoek

Doel van deze studie is het in beeld brengen van cardiale sympathische activiteit bij mensen met 22q11DS en het effect van catecholamine depletie hierop.

Onderzoeksopzet

Catecholamine depletie wordt bereikt door orale toediening van de reversibele tyrosine hydroxylase remmer α -methylparatyrosine (AMPT). Alle deelnemers zijn geblindeerd voor toediening van AMPT. Ze krijgen op een van twee dagen AMPT toegediend en op de andere dag een placebo. Voorafgaand aan de orale toediening van AMPT/placebo worden bloed en vragenlijsten afgenomen en daarna worden tabletten op een vasttijdstip toegediend. Na de laatste inname van AMPT/placebo wordt opnieuw bloed afgenomen. De 123I-MIBG scans zullen worden gemaakt 15 minuten en 4 uur na de laatste gift van AMPT.

Inschatting van belasting en risico

- Mogelijke bijwerkingen van AMPT zijn vermoeidheid, stijfheid (extrapyramidale symptomen), onrust en dysforie. Alle bijwerkingen van AMPT zijn reversibel en relatief mild in de concentratie zoals in deze studie gebruikt gaat worden.
- De hoeveelheid radioactiviteit die de deelnemers krijgen toegediend valt

binnen de internationale limieten zoals die gesteld zijn voor proefpersonen. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat men als proefpersoon niet vaker dan eenmaal per jaar aan een dergelijke stralenbelasting mag worden blootgesteld.

- Er zijn voorzover bekend geen bijwerkingen bekend van het MIBG in de hoeveelheid zoals die wordt toegediend.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
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)

Patienten met het 22q11 deletie syndroom, bij wie de deletie met genetisch analyse bevestigd is

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Congenitale hartafwijkingen
- Gebruik van medicatie die invloed kan hebben op de concentratie van dopamine of noradrenaline
- Zwangerschap
- Bewezen overgevoelig voor jodium

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-12-2012

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

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

CCMO

ID

NL36224.018.11