

# Fenylketonurie: dopaminerge transmissie en de relatie met fenylalanine-waarden en cognitief functioneren bij volwassenen \* een pilotstudie

Gepubliceerd: 14-05-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het hoofddoel van de beoogde naturalistische pilot studie is om postsynaptische dopamine receptor binding (D2R BPND), als maat voor de hoeveelheid endogeen dopamine in de hersenen, en cerebrale Phe-waarden te vergelijken tussen PKU patiënten die...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
<b>Onderzoekstype</b>	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

## Samenvatting

### ID

NL-OMON37892

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Dopamine bij volwassenen met PKU

### Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

### Synoniemen aandoening

fenylketonurie; PKU

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** onderzoekssubsidie is aangevraagd

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** dopamine, fenylketonurie, ibzm spect, mrs

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Dopamine 2/3 receptor binding in striatum

Fenylalanine concentraties in plasma en in de hersenen

### Secundaire uitkomstmaten

Uitslagen van cognitieve taken

Perifere concentraties van catecholamines (waaronder dopamine metabolieten)

Uitslagen op oogbewegingstesten

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Fenylketonurie (PKU), een genetisch metabole aandoening gekenmerkt door een gestoorde omzetting van het essentiële aminozuur fenylalanine (Phe) in het aminozuur tyrosine (Tyr), leidt onbehandeld tot ernstige hersenbeschadigingen. Sinds 1974 worden patiënten geïdentificeerd met de hielprikscreening. Een Phe-beperkt dieet, aangevuld met een aminozuurmengsel zonder Phe, voorkomt de meeste problemen, maar ook behandelde patiënten kunnen cognitieve stoornissen hebben [1]. Er doet zich een aantal problemen bij de huidige behandeling. Het merendeel van de patiënten vindt het dieet belastend en sommigen zijn incompliant. De laatste jaren zijn er naast het dieet nieuwe ontwikkelingen in de behandeling, zoals toevoeging van een essentiële cofactor aan het dieet, gebruik van neutrale aminozuren, en enzym vervangingstherapie. Echter, de plaats van deze nieuwe behandelingen is nog onduidelijk. Thans wordt de behandeling geëvalueerd met behulp van plasma Phe-waarden. Het is de vraag of deze indirecte waarden de beste voorspellers zijn van een optimaal (cognitief) behandelresultaat. Er wordt vanuit gegaan dat een gestoorde aanmaak van dopamine, en daardoor hypofunctie, een belangrijke rol speelt bij deze cognitieve stoornissen. De mate waarin transport van precursors, zoals Tyr, over de bloed-hersenbarriere plaatsvindt is mogelijk ook van belang voor de

variatie in ernst van ziekte. Tot nu toe is cerebrale dopamine transmissie in patiënten met PKU slechts in 2 kleine studies [2,3] onderzocht. Eén studie (n=5) was te klein om enige conclusies aan te verbinden [3]. De andere studie [2] (7 volwassenen met PKU, 7 controles) suggereert inderdaad een gestoorde dopamine synthese. Het effect van behandeling en de relatie met cognitieve stoornissen werden niet onderzocht. Om de pathofysiologie, de variatie in het ziektebeeld en therapieën beter te kunnen evalueren is er behoefte aan een methode om effecten in het brein, zoals de rol van dopamine, te onderzoeken.

Referenties:

[1] Christ SE, Huijbregts SC, de Sonnevile LM, White DA (2010). Executive function in early-treated phenylketonuria: profile and underlying mechanisms. *Mol Genet Metab* 99 Suppl 1:S22-32.

[2] Landvogt C, Mengel E, Bartenstein P, Buchholz HG, Schreckenberger M, Siessmeier T, et al. (2008). Reduced cerebral fluoro-L-dopamine uptake in adult patients suffering from phenylketonuria. *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 824-831.

[3] Paans AM, Pruijm J, Smit GP, Visser G, Willemsen AT, Ullrich K (1996). Neurotransmitter positron emission tomographic-studies in adults with phenylketonuria, a pilot study. *Eur J Pediatr* 155 Suppl 1: S78-S81.

## **Doel van het onderzoek**

Het hoofddoel van de beoogde naturalistische pilot studie is om postsynaptische dopamine receptor binding (D2R BPND), als maat voor de hoeveelheid endogeen dopamine in de hersenen, en cerebrale Phe-waarden te vergelijken tussen PKU patiënten die zich strikt aan het dieet houden en patiënten die dit niet doen (incompliant). Ook zullen we de relatie tussen deze markers en cognitieve prestaties onderzoeken.

Te onderzoeken vragen:

Hebben patiënten die zich strikt aan het Phe-beperkte dieet houden een lagere D2R BPND en lagere Phe-waarden in de hersenen dan patiënten die incompliant zijn? Correleren cognitieve functies met D2R BPND ratio's en/of Phe waarden in de hersenen en plasma?

Het moet duidelijk worden of een effect van het dieet op dopamine en fenylalanine in de hersenen te meten is en of een relatie met cognitieve problemen kan worden aangetoond. Als dat zo is kunnen de technieken worden gebruikt om (nieuwe) therapieën te evalueren.

## **Onderzoeksopzet**

Alle proefpersonen komen één dag naar het AMC. Bij aankomst wordt het onderzoeksprogramma doorgesproken en het toestemmingsformulier ondertekend. Er wordt een infuus geprikt en bloed afgenomen (aminozuren, waaronder Phe en een

dopamine metaboliet). Om een inschatting te maken van de inname van aminozuren en eiwitten zal de proefpersoon worden gevraagd de 3 dagen voor het onderzoek de consumptie bij te houden. De D2R BPND zal worden gemeten met single photon emission computed tomography (SPECT) en het radioligand [123I]IBZM met de goed gevalideerde \*sustained equilibrium/constant infusion technique\* [1,2]. De proefpersonen mogen op de dag van het onderzoek niet roken, aangezien dit de D2R BPND kan beïnvloeden. Tevens zal er een proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) scan worden gemaakt, voor de meting van Phe-waarden in de hersenen [3,4]. Voor kwantificatie van Phe-waarden zal gebruik worden gemaakt van Java-based magnetic resonance user interface software [4]. 3D MRI\*s (magnetic resonance imaging) zullen worden vervaardigd voor SPECT-MRI coreregistratie. Cognitieve functies zullen worden gemeten met een specifieke selectie uit de gecomputeriseerde Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT) [5]. Neurofysiologische functies (oogbewegingstesten) zullen worden uitgevoerd met de double magnetic induction method (DMI-method) [6]. Alle scans en testresultaten zullen geblindeerd geanalyseerd worden.

#### Referenties:

- [1] Bloemen OJN, Gleich T, de Koning MB, da Silva Alvis F, de Haan L, Linszen DH, et al. (2011), Hippocampal glutamate levels and striatal dopamine D2/3 receptor occupancy on subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 70: e1-2.
- [2] Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Rosenblatt W, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, et al. (1995). SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J Nucl Med* 36: 1182-1190.
- [3] Kreis R, Zwygart K, Boesch C, Nuoffer JM (2009). Reproducibility of cerebral phenylalanine levels in patients with phenylketonuria determined by 1H-MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 62: 11-16.
- [4] Schindeler S, Ghosh-Jerath S, Thompson S, Rocca A, Joy P, Kemp A, et al. (2007). The effects of large neutral amino acid supplements in PKU: an MRS and neuropsychological study. *Mol Genet Metab* 91: 48-54.
- [5] de Sonnevile LM (2009). Amsterdam neuropsychological tasks: a computer-aided assessment program. In: den Brinker BPLM, Beek PJ, Brand AN, Maarse SJ, Mulder LJM (eds). *Computers in psychology: cognitive ergonomics, clinical assessment and computer-assisted learning*. Swets & Zeitlinger. pp 187-203.
- [6] Bour LJ, Aramideh M, de Visser BW (2000). Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans. *J Neurophysiol* 83: 166-176.

#### **Inschatting van belasting en risico**

- \* Gehele onderzoek (tijdsinvestering): 1 onderzoeksdag in het AMC + reistijd. 2 Dagen tevoren bloedspit, invullend dieet dagboek.
- \* Beperkte extra stralenbelasting: eenmalige IBZM SPECT. Extra stralenbelasting circa 5mSv; zeer kleine kans op een onverwachte bevinding die van belang kan zijn voor de gezondheid van de patiënt.
- \* MRS-/ MRI onderzoek: kleine kans op een onverwachte bevinding die van belang

kan zijn voor de gezondheid van de patiënt.

\* Oogbewegingstesten: het inbrengen en verwijderen van het ooglensje kan hinderlijk zijn.

## 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)

PKU patiënten \*18 jaar, na de geboorte gediagnosticeerd met de hielprik en behandeld met een fenylalanine-beperkt dieet tot \*15 jaar.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Medicijngebruik met invloed heeft op hoeveelheid dopamine in de hersenen.
- \* Verslaving aan medicijnen, alcohol of drugs.
- \* Verstandelijke beperking.
- \* Een andere aandoening heeft (doorgemaakt) die van invloed kan zijn op het onderzoek.
- \* Als u sapropterin dihydrochloride (Kuvan®) gebruikt.
- \* Onvoldoende beheersing van de Nederlandse taal.
- \* (Aanvullend voor vrouwen). Zwangerschap of het geven van borstvoeding.
- \* Overgevoeligheid voor jodium (exclusie IBZM SPECT)
- \* Metalen voorwerp in het lichaam (exclusie MR scan)

## Onderzoekopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-01-2013

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2013  
Soort: Amendement  
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
CCMO	NL38652.018.11