

Onderzoek naar het effect van insuline neus-spray op gedrag en ontwikkeling bij kinderen met het Phelan-McDermid syndroom

Wat is Phelan-McDermid syndroom?

Kinderen met het Phelan-McDermid syndroom missen een stukje van chromosoom 22. Om heel precies te zijn missen ze het stukje 22q13, waarin de erfelijke aanleg *SHANK3* gelegen is.

Het missen van een stukje chromosoom noemen we een deletie. Een andere naam voor het Phelan-McDermid syndroom is daarom het deletie 22q13 syndroom.

Kinderen met dit syndroom hebben een ontwikkelingsachterstand en vaak ook gedragsproblemen. Dit komt doordat het *SHANK3* gen dat bij hen ontbreekt een belangrijke functie heeft in de hersenen.

Waarom deze informatie?

De chromosomenpolikliniek in Groningen heeft recent een subsidie gekregen om in samenwerking met de afdeling kindergeneeskunde en farmacologie van het UMCG en met de afdeling orthopedagogiek van de Rijksuniversiteit Groningen onderzoek te doen naar het effect van insuline op ontwikkeling en gedrag van kinderen met Phelan-McDermid syndroom.

Waarom insuline?

Het stofje *SHANK3* werkt in de hersenen samen met insuline. Insuline is een hormoon dat in het lichaam belangrijk is voor de suikerhuishouding. In de hersenen heeft insuline nog een belangrijke functie, namelijk signaaloverdracht. Bij de signaaloverdracht, het doorgeven van informatie, werkt insuline samen met *SHANK3*. Dus in het lichaam werkt insuline bij kinderen met Phelan-McDermid syndroom goed, maar in de hersenen waarschijnlijk veel minder goed doordat er minder *SHANK3* is. Helaas kunnen we het stofje *SHANK3* niet zomaar toevoegen aan de hersenen, maar insuline wel.

Waarom insuline via de neus?

Insuline dat met behulp van een pufje in heel fijne druppeltjes op het neusslijmvlies komt, wordt direct door de zenuwcelletjes in het neusslijmvlies opgenomen en naar de hersenen getransporteerd. De insuline komt niet in de rest van het lichaam en heeft daardoor geen effect op de bloedsuikerspiegel. Dit is dus een veilige en efficiënte manier om de insuline te krijgen waar we het hebben willen: in de hersenen. Door de extra aanwezigheid van insuline in de hersenen hopen we het tekort aan *SHANK3* te kunnen compenseren.

Een eerder onderzoek bij 6 kinderen liet al een gunstig effect zien op de ontwikkeling.

Wie komen er voor het onderzoek in aanmerking?

Alle kinderen van 1 tot 12 jaar met een deletie van het stukje chromosoom 22q13 waarin het *SHANK3* gen ligt kunnen aan dit onderzoek mee doen.

Hoe gaat het onderzoek in zijn werk?

Om goed uit te kunnen zoeken of insuline een positief effect heeft is het belangrijk dat kinderen met en zonder insulinebehandeling vergeleken worden. Om te voorkomen dat de behandeling een 'schijneffect' heeft, - ouders of onderzoekers zien een positief resultaat dat er niet echt is - , is het belangrijk dat ouders en onderzoekers tijdens het onderzoek niet weten welk kind insuline krijgt en welk kind niet. Dat doen we door eerst alle deelnemers aan het onderzoek te combineren in paren op basis van hun ontwikkelingsniveau. Daarna loot onze onderzoeksmedewerker bij de apotheek welk kind van elk paar neus-spray met insuline krijgt en welk kind neus-spray met een zoutoplossing. De zoutoplossing noemen we een "placebo" (schijnbehandeling). Pas aan het eind van het onderzoek horen onderzoekers en ouders wat het kind gekregen heeft. Uiteraard zal bij belangrijke medische redenen deze informatie eerder worden gegeven.

Kort samengevat bestaat het onderzoek uit 3 fases:

Fase 1: voor de start met insuline of placebo

Er wordt twee maal een aangepaste ontwikkelings- en gedragstest afgenomen door daarvoor getrainde studenten van de afdeling Orthopedagogiek. Tussen de twee testen zit ongeveer 6 maanden en in overleg met de afdeling Orthopedagogiek kunnen de testen in Groningen bij de afdeling Orthopedagogiek of in een geschikte ruimte bij u thuis of op de school van uw kind worden afgenomen. De twee testen doen we om de ontwikkelingssnelheid van uw kind te bepalen. Na elke test krijgt u een verslag.

We vragen u zelf ook om 1 week voor de test afgenomen door de student, zelf een vragenlijst in te vullen: de Ages & Stages Questionnaire (ASQ). Dit is een Nederlandse vragenlijst, aangepast op de ontwikkelingsleeftijd van uw kind.

Fase 2: tijdens de behandeling met insuline of placebo

Na de tweede test worden alle kinderen geloot in de insuline of placebo-groep. De pufjes worden één maal per dag gegeven, waarbij in het begin de dosering langzaam wordt opgehoogd. Voor de veiligheid vragen wij u ook in het begin een paar maal de bloedsuiker van uw kind te controleren.

Na 6 weken, 6 maanden en 12 maanden worden opnieuw de ontwikkelings- en gedragstesten afgenomen en vragen wij u weer, steeds 1 week voor de test, een ASQ vragenlijst in te vullen. Er volgt opnieuw een verslag.

Na 6 maanden bekijkt een onafhankelijke onderzoeker de tussenresultaten. Als er heel duidelijke aanwijzingen zijn dat insuline een zeer gunstig effect heeft kan besloten worden alle kinderen over te zetten op de insuline-behandeling.

Fase 3: na de behandeling met insuline of placebo

Na 12 maanden stoppen alle kinderen met de behandeling. Om na te gaan of een eventueel gunstig effect van insuline ook na stoppen met de behandeling blijft bestaan krijgen alle kinderen 6 maanden na het stoppen weer de ontwikkelings- en gedragstest. Ook hiervan krijgt u een verslag.

In totaal worden dus 6 testen afgenomen waarbij u steeds een verslag krijgt. Daarin staat niet of uw kind insuline of zout-spray heeft gehad, want dat weten de onderzoekers niet.

Als de laatste testen zijn afgenomen gaan de onderzoekers alle gegeven analyseren. Pas op dat moment geeft de apotheek door wie van de kinderen placebo heeft gehad en wie insuline. Zodra alle gegevens goed zijn onderzocht krijgt u te horen wat de resultaten van het onderzoek zijn en wat uw kind heeft gehad.

Waar kunt u terecht met vragen?

Als u meer wilt weten over het onderzoek of als u zich aan wilt melden voor het onderzoek dan kunt u contact opnemen met de arts-coördinator van het onderzoek: Eelco Dulfer, 050-3617229, dulfere@umcg.nl

Wij hopen u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben en kijken uit naar uw reactie!

Met vriendelijke groet,

Eelco Dulfer, arts klinische genetica
Klinische Genetica UMC Groningen
050-3617150 / 3617229
dulfere@umcg.nl

Mede namens

Prof. Dr. C.M.A. van Ravenswaaij-Arts, klinisch geneticus, UMC Groningen

Dr. S.A.J. Ruiter, orthopedagoog Rijksuniversiteit Groningen

L. Visser, promovendus orthopedagogiek Rijksuniversiteit Groningen

Dr. B. Flapper, kinderarts sociale pediatrie, UMC Groningen

Drs. G. Bocca, kinderendocrinoloog, UMC Groningen

Dr. M. Maurer, ziekenhuisapotheker/farmacoloog, UMC Groningen

en de chromosomenpoliklinieken