

Dopaminerge neurotransmissie en cognitieve achteruitgang bij het velocardiofaciale syndroom

Gepubliceerd: 14-09-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Is er een verschil in de dopaminerge uitkomstmaten bij volwassenen met VCFS die op een intellectueel niveau van matig/ernstig niveau functioneren (IQ < 55) door (i) een ernstige achteruitgang in het cognitieve en dagelijkse functioneren of (ii)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33641

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dementie bij VCFS

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

deletie 22q11.2, DiGeorge syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie, Dopaminerge neurotransmissie, Velocardiofaciaal syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In plasma: (HVA), MHPG), VMA, prolactine, spiegel AMPT en proline

In urine: HVA, MHPG, VMA en dopamine en norepinephrine en proline

Genotypering (DNA isolatie): COMT val/met polymorfisme; COMT enzym activiteit in erytrocyten of lymfocyten, PRODH polymorfisme

Vaardigheden inventarisatie m.b.v. Vineland-S.

Dementieschaal m.b.v DMR (Nederlandse versie DVZ).

Psychiatrische inventarisatie m.b.v. Mini PAS-ADD (Mini Psychiatric Assessment Schedule for Adults with Developmental Disabilities)

Gedragsschalen: ABCL (Abberant Behaviour Check List) en SGZ (Storend Gedrag Schaal Zwakzinnigen).

Secundaire uitkomstmaten

De medicatiestatus zal ook bijgevoegd worden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met het velocardiofaciaal syndroom functioneren cognitief veelal op een zwakbegaafd tot licht verstandelijk gehandicapt niveau. Een aantal van de patiënten ($\pm 30\%$) worden psychotisch en ontwikkelen schizofrenie. 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 dopamine concentratie in de hersenen veroorzaken, en zo het risico verhogen voor het ontwikkelen van een psychose. 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 is beschreven. Het is onduidelijk of deze subpopulaties een minder goed functionerend catecholaminergisch neurotransmittersysteem hebben, vergeleken met de cognitief beter functionerende populatie met VCFS.

Binnen het gebied ligt naast het COMT gen ook het PRODH gen dat codeert voor prolinedehydrogenase. Prolinedehydrogenase is verantwoordelijk voor de afbraak van proline dat op zijn beurt verondersteld wordt een regulerende invloed te hebben op de dopamine concentratie.

Doel van het onderzoek

Is er een verschil in de dopaminerge uitkomstmaten bij volwassenen met VCFS die op een intellectueel niveau van matig/ernstig niveau functioneren ($IQ < 55$) door (i) een ernstige achteruitgang in het cognitieve en dagelijkse functioneren of (ii) premorbid op laag intellectueel niveau ($IQ < 55$) functioneren in vergelijking met een groep gezonde proefpersonen en met een groep patiënten met VCFS zonder psychose en/of achteruitgang? Nader inzicht verwerven in de relatie tussen een laag actief COMT gen (bijvoorbeeld in *met * hemizygoten) of met een laag proline niveau.

Onderzoeksopzet

Het studieontwerp betreft een Case-Controle onderzoek. Er zal een bloedafname plaatsvinden bij voorkeur samen met een geprotocolleerde bloedafname (zoals de jaarlijkse geprotocolleerde calciumcontrole in patiënten VCFS). Ook zal een urineafname gedaan worden. De analyse van het bloed en van de urine zal gebeuren in een periode van 15 maanden (oktober 2009 - december 2010). Uit het bloed zullen catecholaminerge metaboliëten bepaald worden (in plasma: (homovanillinezuur (HVA), hydroxyphenylethylenglycol 3 methoxybenzophenone-4 (MHPG), vanillylmandelic zuur (VMA,) en in urine (HVA, MHPG, VMA, dopamine(vrij en geconjugeerd) en norepinephrine(vrij en geconjugeerd)), prolactine en proline in plasma en DNA geïsoleerd voor genetische markers voor COMT (Val of Met polymorfisme) en PRODH.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten wordt enkel eenmalig bloed afgenomen eenmalig urine verzameld. Daarvan wordt het risico als zeer laag en weinig belastend ingeschat.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Koraalgroep

postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Nederland

Wetenschappelijk

Stichting Koraalgroep

postbus 5800
6202 AZ Maastricht
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)

Deletie 22 q11.2

Groep 1: Premorbide IQ boven de 70 en op dit moment beneden de 55.

Groep 2: Premorbide IQ beneden de 55.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

zwangerschap

Leeftijd onder de 18 jaar, leeftijd boven de 65 jaar

somatische problemen die een dementieel achtig beeld kunnen geven zoals hypothyreoïdie

Psychiatrische stoornissen die een dementieel achtig beeld kunnen geven zoals depressieve

stoornis en dementieën van een andere oorsprong zoals Alzheimer of Lewy body dementie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-12-2009
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL26039.068.09
Ander register	NTR1845 (www.trialregister.nl)