

De rol van glutamaat en GABA in cognitie bij mensen met chromosoom 22q11.2 copy number variants

Gepubliceerd: 22-07-2020 Laatste bijgewerkt: 31-08-2024

Het doel van deze studie is om de rol van glutamaat en GABA in cognitie in volwassenen met 22q11.2 CNVS en gezonde vrijwilligers te onderzoeken met behulp van 1H-magnetic resonance spectroscopy (MRS). Daarnaast wordt exploratief de rol van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52428

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Glutamaat, GABA en cognitie in mensen met 22q11.2 CNVs

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

DiGeorge syndroom, Velo-Cardio faciaal syndroom (VCFS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 22q11.2 CNVs, GABA, glutamaat, Magnetische resonantie spectroscopie (MRS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

- glutamaat en GABA concentraties in de anterior cingulate cortex (ACC), gemeten met $[1]H$ -MRS.
- cognitief functioneren gemeten met de computerized neurocognitive battery (CNB).

Secundaire uitkomstmaten

Neuromelanine, dat gezien wordt als een indirecte maat voor dopamine en noradrenaline, zal exploratief worden gemeten in de substantia nigra (SN) en de locus coeruleus (LC) waarbij gebruik wordt gemaakt van een neuromelanine sensitieve MRI sequentie (NM-MRI). Een secundaire uitkomstmaat van de optionele dopamine transporter SPECT studie is striatale dopamine transporter binding.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

22q11.2 copy number variants (22q11.2 CNVs) zijn genetische afwijkingen die worden veroorzaakt door een microdeletie of duplicatie op de lange arm van chromosoom 22. Mensen met dit syndroom hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen, voornamelijk psychotische stoornissen, en cognitieve dysfunctie. Een van de genen die binnen de afwijkende regio ligt, speelt in rol in de neurotransmissie van glutamaat. Dit gen encodeert proline dehydrogenase (PRODH), ook wel bekend als proline oxidase. Dit enzym zet proline om in glutamaat, de belangrijkste exciterende neurotransmitter in de hersenen. Verhoogde proline levels zijn gevonden in patiënten met het 22q11.2 deletie syndroom en er wordt gedacht dat dit het

resultaat is van verminderde PRODH enzym activiteit als gevolg van haploinsufficiëntie van het PRODH gen. Verminderde PRODH enzym activiteit kan leiden tot verhoogde proline waarden and als gevolg daarvan verhoogde glutamaat release. Glutamaat is de belangrijkste excitatoire neurotransmitter in het brein en wordt geassocieerd met de pathofysiologie van psychose en in cognitief functioneren. Aangezien 22q11.2 CNVs zijn geassocieerd met progressieve cognitieve en functionele achteruitgang in combinatie met psychose, kan worden verondersteld dat een neurodegeneratief proces als gevolg van chronische hoge (neurotoxische) concentraties glutamaat kan leiden tot neuronale schade. De functie van glutamaat hangt samen met gamma-aminobutyric acid (GABA), de belangrijkste inhibitoire neurotransmitter in het brein. Glutamaterge N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptoren bevinden zich bijvoorbeeld op GABA interneuronen en daarom heeft glutamaterge transmissie ook invloed op de functie van GABA. GABA is betrokken bij psychose en cognitief functioneren. De balans tussen glutamaat en GABA is nodig voor het optimaal functioneren van het brein. Echter, beide systemen worden vaak afzonderlijk onderzocht en er is weinig bekend over GABA in 22q11.2 CNVs. Onderzoek naar de rol van glutamaat en GABA in cognitie in 22q11.2 CNVs kan mogelijk meer inzicht geven in de moleculaire mechanismen van cognitief functioneren in psychose. Daarnaast kan onderzoek naar de rol van glutamaat en GABA in cognitie in 22q11.2 CNVs mogelijk leiden tot targets voor farmacologische behandeling. Deze medicatie/drugs kunnen op hun beurt mogelijk de cognitie in deze subjecten verbeteren en cognitieve achteruitgang verminderen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de rol van glutamaat en GABA in cognitie in volwassenen met 22q11.2 CNVs en gezonde vrijwilligers te onderzoeken met behulp van ¹H-magnetic resonance spectroscopy (MRS). Daarnaast wordt exploratief de rol van neuromelanine, dat een indirecte maat is voor dopamine en noradrenaline, in relatie tot cognitie onderzocht in volwassenen met 22q11.2 CNVs en gezonde vrijwilligers.

Daarnaast is het optioneel voor de deelnemers om één [¹²³I]FP-CIT SPECT scan te ondergaan, die zal worden gebruikt als de gouden standaard om de nieuwe neuromelaninemeting te valideren als een proxy-marker van DA-werking.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een cross-sectionele studie waarbij in-vivo glutamaat en GABA concentraties worden gemeten in relatie tot cognitie in volwassenen met 22q11.2 CNVs en gezonde vrijwilligers.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's in deze studie zijn minimaal. Deelnemers zullen 1 dag naar Scannexus in Maastricht komen waar ze in de MRI scanner zullen liggen.

Mogelijke nadelen van de MRI scanner zijn I) hard geluid van de scanner II) duizeligheid III) metalige smaak in de mond. Deze mogelijke effecten van de MRI scan worden gezien als mild en tijdelijk. Daarnaast kunnen mogelijk abnormaliteiten worden gevonden in de psychiatrische interviews of in het cognitief functioneren. Als een abnormaliteit wordt gevonden, zullen de deelnemer en de huisarts hiervan op de hoogte worden gesteld. Een jaarlijkse check van het psychisch welbevinden en het cognitief functioneren wordt standaard aangeraden voor 22q11.2 CNV patiënten. Deelname aan deze studie vergroot daardoor nauwelijks de belasting voor de 22q11.2 CNV patiënten en daarnaast ook niet voor gezonde vrijwilligers. De studie is groepsgerelateerd. Het is enkel mogelijk om de kennis van 22q11.2 CNVs en cognitief functioneren en psychopathologie te vergroten in deze unieke populatie. Optionele dopamine transporter SPECT wordt uitgevoerd in Amsterdam (Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum (AMC)). De patiënt zal intraveneus worden geïnjecteerd met een kleine hoeveelheid van de radiotracer [123I]FP-CIT, en zal 3 uur later worden gescand gedurende ongeveer 45 minuten. Een uur voor de injectie wordt één tablet kaliumjodide (100 mg) oraal ingenomen om opname van jodide in de schildklier te voorkomen. Mogelijke nadelen zijn: pijn gerelateerd aan een veneuze punctie, en een kleine hoeveelheid stralingsbelasting (de injectie van 110 MBq [123I]FP-CIT zal een stralingsbelasting van 2,7 mSv veroorzaken, wat vergelijkbaar is met de hoeveelheid natuurlijke / achtergrondactiviteit) die we elk jaar in Nederland ontvangen). De SPECT scans worden in het AMC in Amsterdam afgenomen, aangezien er veel ervaring is met beeldvorming van dopamine transporters, met beeldvorming van het dopaminerge systeem bij 22q11.2 CNV-patiënten, en de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde beschikt over een hersenspecifieke SPECT camera wat het voordeel biedt dat slechts een kleine hoeveelheid [123I]FP-CIT hoeft te worden toegediend. Het doel van deze benadering is om het gebruik van neuromelanine-metingen te valideren om het functioneren van dopamine te beoordelen voor toekomstige studies in 22q11.2 CNV's. Dit voordeel is groepsgebonden.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Vijverdalseweg 1
Maastricht 6226 NB
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Vijverdalseweg 1
Maastricht 6226 NB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Voor participanten met 22q11.2 CNVs:

- Diagnose 22q11.2 CNVs bevestigd met FISH, microarray of MLPA analyse.
- Leeftijd van 16 of ouder en in staat om in staat om informed consent te geven (wilsbekwaam)
- Geen fysieke / medische aandoening die van invloed kan zijn op de studie.
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek.

Voor gezonde vrijwilligers:

- Gezonde controles zullen gematcht worden op leeftijd en geslacht.
- Geen fysieke / medische aandoening die van invloed kan zijn op de studie.
- Geen contra-indicaties voor MRI onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor participanten met 22q11.2 CNVs

- Andere chromosomale afwijkingen
- Huidig middelenmisbruik of afhankelijkheid
- Comorbide psychiatrische of neurologische aandoening
- Zwangerschap
- Voor deelnemers aan de optionele dopamine transporter studie geldt dat zij in het voorafgaande jaar niet deelgenomen hebben aan onderzoek met stralingsbelasting en geen medicatie gebruiken die de dopamine transporter bezet.

Voor gezonde controles:

- Een chromosomale afwijking
- Huidig middelenmisbruik of afhankelijkheid
- Comorbide psychiatrische of neurologische aandoening
- Zwangerschap
- Voor deelnemers aan de optionele dopamine transporter studie geldt dat zij in het voorafgaande jaar niet deelgenomen hebben aan onderzoek met stralingsbelasting en geen medicatie gebruiken die dopamine transporter moduleert.

Onderzoekopzet

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	11-05-2021
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2021

Soort: Amendement

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

ID: 24163

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL73420.068.20
Ander register	NL8794