

Zoeken naar een bloedmarker voor koortsconvulsies.

Gepubliceerd: 01-04-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

In dit onderzoek willen we in een kleine groep kinderen (n=15) bekend met complexe koortsstuipen, nagaan of er verhoogde FS1 expressie in hun bloed aangetoond kan worden vergeleken met een controle groep (n=15). Dit willen we doen door RNA en eiwit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35098

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bloedmarker voor koortsconvulsies

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Koortsconvulsies, Koortsstuipen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloedmarker, gen expressie, gevoeligheid, Koortsconvulsies

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De mRNA en eiwit levels van FS1 zullen worden gemeten. De waarden in de patiënten groep zullen worden vergeleken met de controle groep.

Secundaire uitkomstmaten

Het FS1 gen zal worden gesequenced in de patiënten en in de controle groep om de mutatie te zoeken die verantwoordelijk is voor het expressieverschil.

Mogelijke zal de expressie van andere genen in de FS1 pathway, dan wel van andere koortsconvulsie gevoeligheidsgenen worden onderzocht in de toekomst

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kinderen tussen de 6 maanden en 5 jaar kunnen tijdens koorts convulsies krijgen, zogenoemde koortsstuipen. Uit genetisch onderzoek blijkt dat de gevoeligheid voor koortsstuipen deels erfelijk bepaald is. In januari 2006 zijn wij gestart met onderzoek naar genen die bijdragen tot gevoeligheid voor koortsstuipen bij muizen. Hiervoor wordt een muismodel voor koortsconvulsies gebruikt, het hyperthermie model. Muizenpups worden blootgesteld aan warme lucht waardoor de lichaamstemperatuur snel oploopt en in 100% van de dieren koortsstuipen optreden. In de laatste fase van deze koortsstuipen krijgen de pups tonisch-clonische convulsies, waarvan we met video/EEG monitoring hebben aangetoond dat ze gepaard gaan met epileptische activiteit in de hersenen. Gekozen werd voor genetisch onderzoek met muizen omdat er veel inteelt stammen bestaan. Omdat binnen een stam de dieren genetisch identiek zijn, konden we de gevoeligheid van veel stammen testen op gevoeligheid voor koortsstuipen in het hyperthermie model. Zo identificeerden we twee stammen die sterk verschillen in gevoeligheid, de AJ stam is niet gevoelig en de C57 stam is erg gevoelig. Dit zijn de ouderstammen van commercieel beschikbare chromosoom substitutie stammen (CSS). Bij een CSS is één chromosoom van de AJ muis vervangen door hetzelfde chromosoom in de C57. Bijvoorbeeld CSS1 heeft chromosoom 1 van de AJ en alle andere chromosomen zijn van de C57. In het totaal zijn er 22 chromosomen, dus ook 22 verschillende CSS. Door al deze CSS te testen op gevoeligheid voor koortsstuipen hebben we 6 chromosomen geïdentificeerd die een potentiële QTL (quantitative trait locus) voor koortsstuipen gevoeligheid bevatten. De QTL op

chromosoom 1 hebben we vervolgens bepaald door een groot aantal dieren volgens bepaalde fokschema's te kruisen. Deze zogenaamde QTL-mapping in combinatie met bioinformatica leverde 8 kandidaat genen op. Eén van deze genen, FS1 bleek een verhoogde expressie te hebben in het brein van C57 muizen, die gevoeliger voor koortsconvulsies zijn dan de CSS1. Het ultieme bewijs dat verhoogde expressie van FS1 verantwoordelijk is voor de toegenomen gevoeligheid voor koortstuipen, leverden we zeer recent. We verminderden de expressie van FS1 in C57 muizen door antisense oligo's in te brengen, en vonden dat de gevoeligheid voor koortstuipen afnam, zelf zoveel dat ze gelijk werden aan CSS1.. Inmiddels hebben we ook vastgesteld dat de veranderde expressie komt door een deletie in de promotor van FS1. De volgende stap is nu om de expressie van FS1 te onderzoeken in mensen met en zonder koortstuipen. Allereerst werd de expressie onderzocht in biopten van patiënten met temporaalkwab epilepsie (TLE) en autopsie controles. TLE patiënten met hippocampale sclerose (HS) bleken een hogere expressie van FS1 te hebben dan TLE patiënten zonder hippocampale sclerose (bij deze groep komen koortstuipen niet vaak voor). Binnen de HS groep bleken patiënten bekend met koortstuipen (dit is ongeveer 50%) een hogere expressie te hebben dan patiënten zonder HS. Deze veranderde expressie vonden we niet alleen in de door de epilepsie aangedane hippocampus, maar ook in de neocortex van deze patiënten. Samenvattend duiden onze humane gegevens ook op een betrokkenheid van FS1 bij koortstuipen in mensen.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen we in een kleine groep kinderen (n=15) bekend met complexe koortstuipen, nagaan of er verhoogde FS1 expressie in hun bloed aangetoond kan worden vergeleken met een controle groep (n=15). Dit willen we doen door RNA en eiwit uit bloed te isoleren en hierin met behulp van kwantitatieve PCR en western blotting de hoeveelheid FS1 te meten. Van deze kinderen willen we ook DNA isoleren om eventueel het FS1 gen te kunnen sequencen. Als er inderdaad een verschil in FS1 expressie gevonden wordt, zou dit een eerste stap kunnen betekenen in de richting van een diagnostische test om bij jonge kinderen vast te stellen of ze een verhoogd risico lopen op (complexe) koortstuipen. Dit is klinisch zeer relevant. Ongeveer 5% van alle kinderen krijgt koortstuipjes in hun jeugd. Die zijn gelukkig meestal onschuldig, maar kinderen met complexe (atypische) koortstuipen lopen een verhoogd risico om temporaalkwab epilepsie te ontwikkelen. Wij proberen te achterhalen waarom kinderen koortstuipjes krijgen en proberen een manier te vinden om te voorspellen welke kinderen gevoelig zijn voor koortstuipen.

Onderzoeksopzet

Het gaat hier om een observationele study met invasieve handeling. Ouders van kinderen waarvan bekend is dat ze atypische/complexe koortstuipen hebben gehad worden benaderd en gevraagd of ze willen meedoen aan wetenschappelijk onderzoek. Als ze daaraan mee willen doen zal verdere informatie naar ze worden

opgestuurd, om aan de hand daarvan hun uiteindelijke beslissing te kunnen nemen. Als ze akkoord gaan met deelname zal aan de ouders/kinderen worden gevraagd of ze naar het WKZ willen komen om bloed af te nemen. Dit is een eenmalig bezoek. Tijdens het bezoek zullen er een paar vragen aan de ouders/kinderen worden gesteld met betrekking tot de koortsstuip geschiedenis en de gezondheid van het kind. Verder zal bloed worden afgenomen met een venapunctie (5 ml). Dit zal in het totaal 1 uur duren. Extra patiënten worden gevraagd tijdens hun bezoek aan de "first seizure poli".

De ouders van de controle patiënten zullen worden gevraagd voor deelname tijdens hun WKZ bezoek voor preoperatieve screening. Als ze akkoord gaan zal er 5 ml extra worden afgenomen tijdens de al geplande bloedafname.

Inschatting van belasting en risico

Er zal bij deze patiënten door middel van een venapunctie bloed worden afgenomen. Er zijn weinig tot geen bijwerkingen van het bloedprikken eventueel angst van het kind of een beetje pijn. Ook brengt het onderzoek weinig risico's met zich mee. Risico's bij bloedprikken zijn: pijn, nabloeden en hematoomvorming.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Universiteitsweg 100
3584 CG
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Universiteitsweg 100
3584 CG
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patient is bekend met complexe koortsconvulsies en is tussen de 3 en 10 jaar.
Controle patient is niet bekend met koortsconvulsies en is tussen de 3 en 10 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Andere neurologische of metabole ziekten.

Als de patient een andere vorm van epilepsie heeft
als patient antiepileptica gebruikt

Als patient minder dan 3 generaties niet Nederlands is

Binnen 24 uur voor bloed afname een koortsstuip heeft gehad

Als de controle patient gedurende zijn/haar leven een koortsstuip heeft gehad.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-07-2011
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL31146.041.10