

Variabiliteit in circadiaan ritme regulatie als mogelijk endofenotype van de bipolaire stoornis.

Gepubliceerd: 18-10-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van de studie is om 200 patiënten met een BS, 200 familieleden zonder bipolaire stoornis en 200 gezonde, niet verwante controles te includeren en daarbij de variatie in het circadiane rust-activiteits patroon te meten voor nadere analyse...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Manische en bipolaire stemmingsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39203

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rust-aktiviteitsritme en bipolaire stoornis

Aandoening

- Manische en bipolaire stemmingsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

bipolaire stoornis, manische depressiviteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: National Institute of Mental Health (NIMH;USA)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Actigrafie, Bipolaire stoornis, Circadiane ritmiek, endofenotype

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificeren van circadiane parameters als mogelijke endofenotypes voor de bipolaire stoornis. De parameters die in deze studie worden bepaald zijn maten voor het circadiane rust-activiteitsritme (slaapduur, slaap latentie, slaap efficiëntie, interdaily stability (IS), chronotype and circadiane ritmiek in genexpressie).

Secundaire uitkomstmaten

Invloed van stemmingstabilisatoren en overige medicatie op de circadiane ritme parameters.

Relatie tussen stemming bij start van de studie en circadiane rust-activiteitsparameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bipolaire Stoornis (BS), ook wel manisch depressiviteit genoemd, is een stoornis van de hersenen die zich kenmerkt door ongewone stemmingswisselingen en schommelingen in het energieniveau die het functioneren beïnvloeden. BS ontstaat gewoonlijk in de late adolescentie of de vroege volwassenheid en komt bij ongeveer 2 procent van de bevolking voor vanaf 18 jaar. BS is voor een groot deel erfelijk bepaald, volgens de resultaten van verscheidene tweelingenstudies. Eerstegraads verwanten van proefpersonen met een BS hebben 20 keer meer kans op het krijgen van BS dan familieleden van gezonde personen. Adoptie studies hebben aangetoond dat een hogere familiare prevalentie niet simpelweg het gevolg is van omgevingsfactoren. Ondanks het feit dat een verhoogd risico voor BS erfelijk is, blijft de genetische basis van de stoornis onduidelijk. Het is een feit dat een verminderde penetrantie, of de kans dat BS

zich niet voordoet bij iemand met een genetisch risico, de scans van het genoom bemoeilijken voor linkage en association mapping studies. Het percentage van de populatie dat gediagnosticeerd is voor BS staat niet gelijk aan het percentage van de bevolking dat een genetisch risico heeft. Indicatoren van de processen die leiden tot veranderingen van genotype en fenotype (endofenotype) kunnen helpen de status van familieleden te verklaren en worden het doel van de linkage en association mapping studies. Endofenotypes zijn waarschijnlijk minder gecompliceerd en ook minder subjectief dan het fenotype en zijn dus gemakkelijker in kaart te brengen. Bovendien zijn endofenotypische markers vaak heterogeen, wat effectieve QTL analyse strategieën mogelijk maakt die niet direct gemakkelijk beschikbaar zijn voor kwalitatieve diagnostische categorieën. Recente studies hebben aangetoond dat er een gemeenschappelijke genetische kwetsbaarheid is voor schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie. Klinische observaties en statistische analyses maken meer en meer duidelijk dat het fenotype van de bipolaire stoornis en schizofrenie een aanmerkelijke overlap vertonen, niet alleen in termen van symptomen als psychose, maar ook in termen van kwantitatieve cognitieve maatstaven, bijvoorbeeld de werking van het geheugen. Ondanks deze overlap en vergelijkbare prevalentie zijn er minder studies naar mogelijke endofenotypes voor BS dan voor Schizofrenie. Maar de geringe vooruitgang in BS mapping studies en resultaten die wijzen op neuro-anatomische veranderingen en neurocognitieve gebreken bij zowel asymptotische BS probants als de niet aangedane familieleden hebben het gebruik van zulke evaluaties in de genetische studies van BS gestimuleerd.

Circadiane ritmes als endofenotype voor de bipolaire stoornis

Voor deze studie ligt het focus op het onderzoeken van variaties in het circadiane rust- activiteit ritme als mogelijke endofenotypes van de bipolaire stoornis.

Euthyme bipolaire tweelingen laten een grotere seizoensgebonden variatie zien in slaapduur en stemming dan niet aangedane co-tweelingen. Zowel familie als tweelingstudies wijzen in de richting van een genetische component bij de seizoensgebonden stemmingsstoornis en er is sprake van een erfelijke factor voor chronotype, slaapduur en slaapkwaliteit. Bipolaire patiënten hebben een minder stabiel rust-activiteitsritme en laten meer variatie in activiteit binnen de dag zien. De variatie in het rust-activiteits ritme is bovendien een onafhankelijke voorspeller voor de diagnose.

Bestudering van circadiane ritmiek in gen-expressie in fibroblast kweken

Fibroblast cel kweken kunnen op eenvoudige wijze worden verkregen uit een kleine huidbiopsie en hebben dezelfde embryologische oorsprong waardoor ze waardevol zijn in de bestudering van moleculair-biologisch onderzoek naar neuropsychiatrische ziektebeelden.

Verscheidende onderzoeken hebben laten zien dat circadiane oscillatoren in fibroblasten vergelijkbaar zijn met circadiane oscillatoren in de hersenen.

Een veranderd circadiaan expressie patroon is gevonden in fibroblast kweken van bipolaire patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om 200 patiënten met een BS, 200 familieleden zonder bipolaire stoornis en 200 gezonde, niet verwante controles te includeren en daarbij de variatie in het circadiane rust-activiteits patroon te meten voor nadere analyse als endophenotype dmv Quantitative Trait Locus (QTL) analyses.

Onderzoeksopzet

In totaal zullen 600 proefpersonen worden geworven, waarvan 200 bipolaire patiënten, 200 familieleden van bipolaire patiënten die zelf geen bipolaire stoornis hebben en 200 gezonde, niet verwante controle proefpersonen. Alle proefpersonen hebben ook deelgenomen aan de *De Genen van Bipolaire Stoornis (BiG)* (CCMO nummer NL32946.041.10).

Het gehele project zal in 5 jaar worden uitgevoerd, waarbij de data verzameling in het 4e jaar zal worden afgerond en statistische analyses en publicatie zullen starten in het 4e jaar en doorlopen in het 5e jaar.

Voor deze aanvullende studie zullen van de *De Genen van Bipolaire Stoornis (BiG)* (METC 10/285, CCMO NL32946.041.10) de volgende gegevens worden overgenomen: demografische gegevens, genetische informatie. Zes vragenlijsten worden toegevoegd: 2 vragenlijsten om de stemming te bepalen (IDS en ASRM), een vragenlijst voor bepaling van seizoensgebondenheid van de stemming (SPAQ) en vragenlijst om chronotype te bepalen (MCTQ), een vragenlijst waarin huidig medicatiegebruik wordt uitgevraagd, en een vragenlijst om fysieke activiteit in kaart te brengen (IPAQ). Tevens wordt de buikomvang gemeten. Vervolgens dragen de proefpersonen gedurende 2 weken een Actiwatch om de slaapkwaliteit en het rust-activiteitsritme te bepalen en houden zij een slaapdagboek bij.

Fibroblast cell lijnen zullen worden verkregen door een kleine huidbiopsie van de bovenarm (3 mm). Het circadiane ritme van gen-expressie kan hieruit worden bepaald door middel van qPCR met TaqMan technologie in intervallen van 2 uur gedurende 48 uur.

Inschatting van belasting en risico

Het dragen van de actiwatch gedurende twee weken brengt geen risico's met zich mee. De eventuele belasting voor de proefpersoon is te overzien.

De afname van het huidbiopt geeft een klein risico op een locale infectie en kan kleine littekenvorming ten gevolge hebben. Om dit risico zo klein mogelijk te maken zal het biopt worden afgenomen door een bevoegd en bekwaam arts in een daarvoor ingerichte onderzoekskamer. Om cosmetische redenen zal het huidbiopt worden afgenomen op de door de deelnemer aangewezen plek. In de meeste gevallen zal dat op de achterzijde van de bovenarm zijn of op de onderrug.

Het risico voor de deelnemers is dus minimaal, terwijl de potentiële voordelen in de toekomst aanzienlijk kunnen zijn op het gebied van nieuwe ontwikkelingen

op het gebied van betere behandeling van symptomen of preventie van bipolaire stoornis.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100 - A01.468
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100 - A01.468
Utrecht 3584 CX
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)

Patienten:

-Patienten met een bipolaire I stoornis gediagnosticeerd volgens DSM-IV, met minimaal één klinische opname voor een manische episode.

- Bipolaire I patienten met Nederlandse grootouders.
- Leeftijd ouder dan 18 jaar.;Gezonde controles:
- Leeftijd ouder dan 18 jaar
- Nederlandse grootouders
- IQ >80;Familieleden:
- Geen bipolaire I stoornis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten:

- Leeftijd jonger dan 18 jaar
- Premorbide IQ <80
- Verminderde of slechte lichamelijke gezondheid of lijdend aan ernstige dementie of een andere neurodegeneratieve aandoening.
- Patienten onder (acute) klinische behandeling of met een juridische maatregel in het kader van de BOPZ.
- Het gebruik van bloedverdunners
- Zwangerschap

Familieleden:

- Bipolaire I stoornis
- Leeftijd < 18 jaar
- IQ < 80
- Verminderde of slechte lichamelijke gezondheid of lijdend aan ernstige dementie of een andere neurodegeneratieve aandoening.
- Gebruik van bloedverdunners
- Zwangerschap

Gezonde controles:

- Leeftijd < 18 jaar
- IQ < 80
- Gebruik van bloedverdunners
- Verminderde of slechte lichamelijke gezondheid of lijdend aan ernstige dementie of een andere neurodegeneratieve aandoening.
- zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-04-2013
Aantal proefpersonen:	600
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2014
Soort:	Amendement
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

CCMO

ID

NL36370.041.11