

Genetische regulatie van de stressreactie als risicofactor voor het ontwikkelen van schizofrenie of bipolaire stoornis.;Ondertitel: De associatie van (epi)genetische factoren op de door psychosociale stress geïnduceerde hormonale en autonome reactie.

Gepubliceerd: 22-06-2012 Laatste bijgewerkt: 28-01-2024

Primaire doelstelling: Zijn veranderingen in stress-geïnduceerde autonome en hormonale parameters geassocieerd met een (epi)genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie en/of bipolaire stoornis? Secundaire doelstellingen: 1. Zijn de gemeten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39235

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Epistress studie

Aandoening

- Manische en bipolaire stemmingsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

bipolaire I stoornis/manisch-depressiviteit en schizofrenie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bipolaire stoornis, epigenetica, genetica, schizofrenie, stress, tweelingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hormonale stressreactie: speekselcortisolreactie door stress

Secundaire uitkomstmaten

* Autonome stressreactie

o Hartslag(variabiliteit)

o Lichaamstemperatuur

o Speekselalpha-amylase

* Immunreactie

o Speeksel

o Bloed

* Prestatie op een aantal cognitieve taken

* Stressvragenlijsten

* Genotype and genexpressie van bij het stress and immuunsysteem betrokken genen

* DNA methylering van 27,000 loci van het genoom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blootstelling aan stress is een risicofactor om schizofrenie of een bipolaire stoornis te ontwikkelen. Er zijn bij deze aandoeningen daarnaast veranderingen in de reactie op stress gevonden. Het is echter onduidelijk welke factoren de gevoeligheid voor stress veroorzaken. Er zijn aanwijzingen dat deze veranderingen samenhangen met een genetische of epigenetische kwetsbaarheid. Bovendien lijken de genetische risicofactoren van bipolaire stoornis en schizofrenie in enige tot grote mate te overlappen, terwijl beide aandoeningen als gescheiden worden geclassificeerd binnen de psychiatrie. Daarom is het nuttig deze aandoeningen gecombineerd te onderzoeken. Tot nu toe zijn er genen gevonden die (klein) verhoogd risico op schizofrenie of bipolaire stoornis geven. Het verklaarde risico hiervan is echter maar beperkt, waarbij de interactie van genen met hun omgeving van belang lijkt. Er zijn daarnaast ook genen gevonden die de reactie op psychosociale stress beïnvloeden maar deze zijn niet specifiek onderzocht in psychiatrische aandoeningen. Naast genetische variatie op het niveau van de basenvolgorde in het DNA zijn ook epigenetische modificaties waarschijnlijk van belang. De epigenetica bestudeert overerfbare veranderingen in fenotype die worden veroorzaakt door mechanismen buiten veranderingen in de DNA basepaar-volgorde. Recent vonden wij dat epigenetische modificatie door middel van DNA methylatie van stressgenen geassocieerd waren met het risico om een bipolaire stoornis te ontwikkelen. Het is echter onbekend of deze veranderingen in DNA methylatie meetbare gevolgen hebben voor de stressreactie.

We willen daarom onderzoeken of er een veranderde stressreactiviteit is in patiënten met een bipolaire stoornis en/of schizofrenie, en of dit samenhangt met (epi)genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie en bipolaire stoornis. Dat willen we doen door patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis en familieleden (die een verhoogde genetische kwetsbaarheid hebben) en gezonde vrijwilligers aan gevalideerde psychosociale stress bloot te stellen, en tegelijk op moleculair niveau door middel van genotypering en epigenetische bepaling van de DNA methylatieniveaus bekende kandidaatgenen en stressgenen te onderzoeken. Daarbij willen we onderzoeken of stress de uitvoering van een aantal sociale besluitvormingstaken beïnvloedt, en of dit afhangt van de (epi)genetische achtergrond. Tevens willen we zien of stress geïnduceerde veranderingen in de immuunrespons verschillen tussen de gezonde controles, bipolaire en schizofrenie patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Zijn veranderingen in stress-geïnduceerde autonome en hormonale parameters geassocieerd met een (epi)genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie en/of bipolaire stoornis?

Secundaire doelstellingen:

1. Zijn de gemeten veranderingen in de autonome en hormonale parameters na blootstelling aan stress geassocieerd met het genotype of de DNA methylatie van genen die betrokken zijn bij de stress-responsiviteit?
2. Beïnvloedt blootstelling aan stress de uitvoering van een aantal sociale beslissingstaken, en hangt van af de (epi)genetische achtergrond?
3. Zijn de veranderingen in immuunrespons na acute stress afhankelijk van ziekte status?

Onderzoeksopzet

Studieopzet: In a case-control studie waarbij gestratificeerd is voor de psychiatrische diagnose, zal de stressreactie geïnduceerd door de Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G) onderzocht worden, en zal dit worden gecorreleerd met de genetische opmaak en de DNA methylatieniveaus. Hierbij zullen patiënten en gezonde familieleden van patiënten met een bipolaire stoornis of schizofrenie vergeleken worden met de gezonde vrijwilligers. Voor de deelnemer (patiënten met schizofrenie/bipolaire stoornis en familieleden van schizofrenie/bipolaire stoornis patiënten en gezonde vrijwilligers) zal de studie een dag met een belasting van 3,5 uur inhouden. De deelnemer wordt blootgesteld aan gestandaardiseerde sociale stress gedurende 15 minuten (de Trier Social Stress Test for Groups). Daarbij wordt autonome, hormonale en immuun parameters op verschillende tijdstippen voor, tijdens en na de stresstest gemeten, en moeten deelnemers tweemaal een kleine set stress/angstvragenlijsten invullen. Daarnaast wordt na blootstelling aan stress een aantal sociale besluitvormingstaken afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Het risico dat een deelnemer loopt is minimaal. De stresstest bestaat uit een korte publieke presentatietest, en leidt niet tot extreem hoge stressniveaus. Het onderzoeksgedeelte van deze studie is beperkt, en deelnemers hebben voldoende tijd om pauzes te nemen. Er zijn geen directe (therapeutische) voordelen voor deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85060
3508 AB, Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85060
3508 AB, Utrecht
NL

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten met schizofrenie (n=50)
2. Patiënten met bipolaire stoornis (n=50)
3. Gezonde co-twin van monozygote tweelingen discordant voor bipolaire stoornis (n=20)
4. Gezonde vrijwilligers (n=50) groepsgewijs gematched op leeftijd, geslacht, roken, alcohol gebruik, cafeïne inname en drug gebruik.
5. Gezonde broers/zussen van patiënten met bipolaire stoornis (n=50)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria zijn:

- Gebrekkig Nederlands
 - spraakgebreken
 - Minder dan 3 Nederlandse grootouders;
- Acute exclusiecriteria zijn:
- enige acute ziekte
 - zware verkoudheid
 - zware lichamelijke inspanning in de laatste 2 uur

- grote maaltijd in de laatste 2 uur

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:	09-12-2011
Aantal proefpersonen:	220
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	huidtemperatuurmetingen;hartslagbanden
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2012
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	ID
CCMO	NL35917.041.11