

Bipolaire stoornis & slaap

Sanne Verkooijen

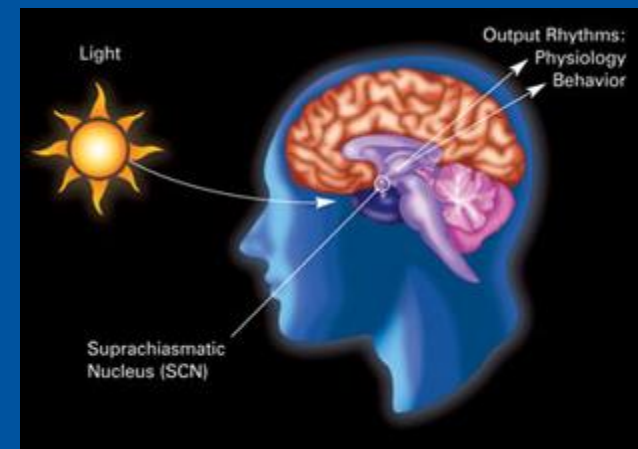
KenBis meeting 17 juni 2016



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Circadiane ritmes

- Het circadiane timing systeem reguleert lichaamsprocessen in relatie tot dag- en nachtcyclus
- System wordt gesynchroniseerd door de 'master clock' in suprachiasmatic nucleus (SCN) van de hypothalamus
- Endogene periode is niet precies 24 h. System wordt bijgesteld door 'zeitgebers' (licht en non-photische cues).



Circadiane interacties met emotie

- Bidirectioneel verband tussen circadiane systeem en stemming
- Circadiane systeem beïnvloedt stemming (overdag meer positief affect) en aanslag op circadiane systeem (bijv. jetlag) heeft negatieve consequenties voor stemming.
- Emoties kunnen ook het circadiane systeem beïnvloeden via sociale ritmes, blootstelling aan licht, arousal, slaap.

Circadiaan functioneren in BD

- Verstoringen van biologische ritmes meermaals aangetoond bij de bipolaire stoornis (b.v. temperatuur, afgifte cortisol en melatonine).
- Studies hebben verschillende afwijkingen in fase van circadiane systeem gevonden in BD:
 - < 24 hrs, phase delays, phase advances , general phase instabilities
- Deze verstoringen in ritmes kunnen leiden tot desynchronisatie van interne fysiologische processen met de omgeving.

Slaap in BD

Slaap problemen

- Klinisch symptoom van manisch en depressieve episodes
- Veel voorkomend prodromaal symptoom
- Interepisodische slaapproblemen zijn tevens gevonden bij bipolaire patienten maar (objectieve) maten van slaap geven een heterogeen beeld

→ State or Trait?

Onderzoeksvragen

- Zijn er variaties in slaappatroon in BP I patienten en gezonde broers en zussen die genetische kwetsbaarheid hebben voor BPI?
- Hangen de klinische karakteristieken van BP samen met slaappatroon?
- Hangt integriteit van witte stof samen met slaappatroon in BP patienten?

Methoden

Huidige studie is een follow-up project van Bipolar Genetics (Dutch Bipolar Cohort study), wat een samenwerkingsproject is tussen Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), GGZ instellingen door NL en University of California Los Angeles (UCLA).

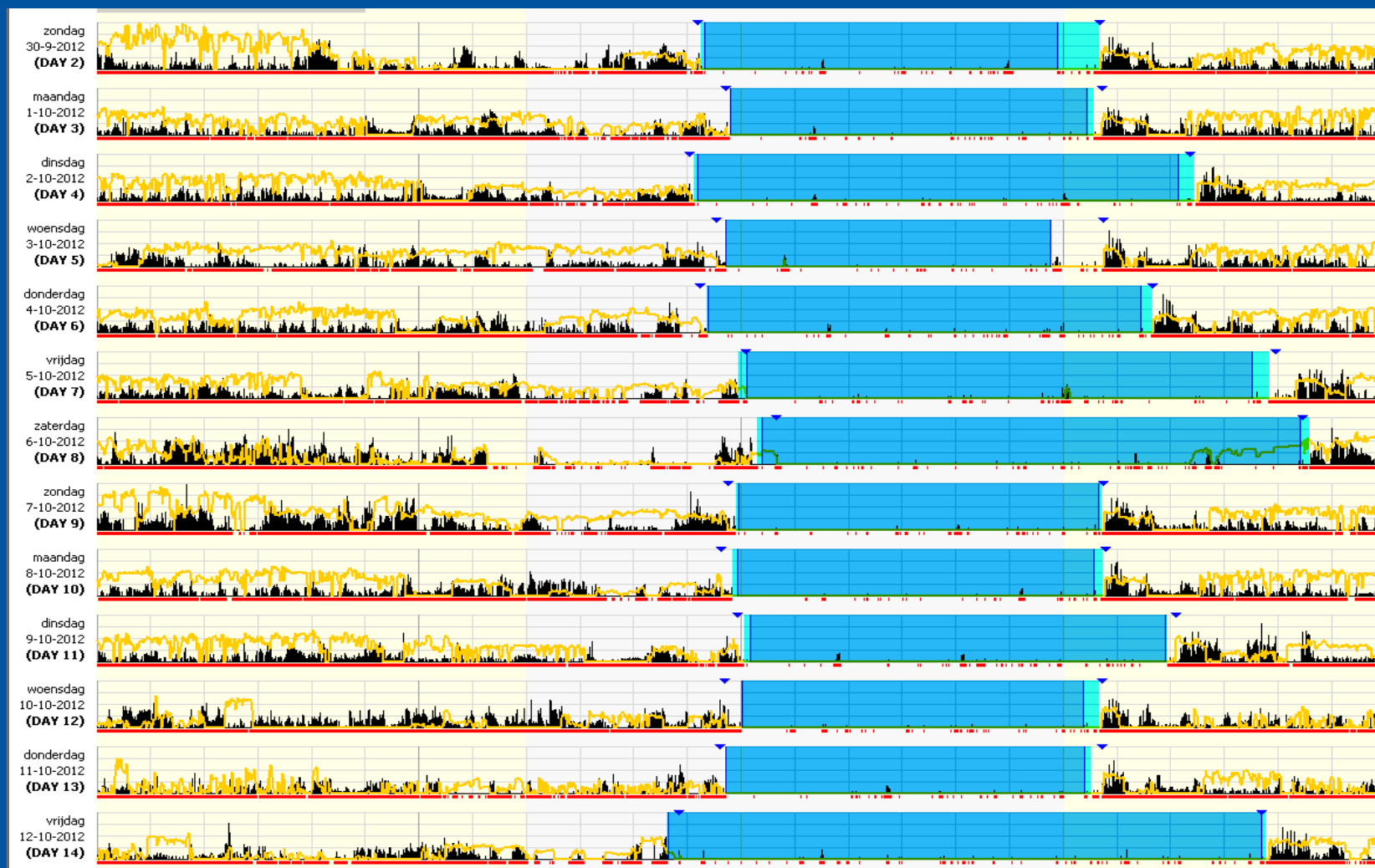


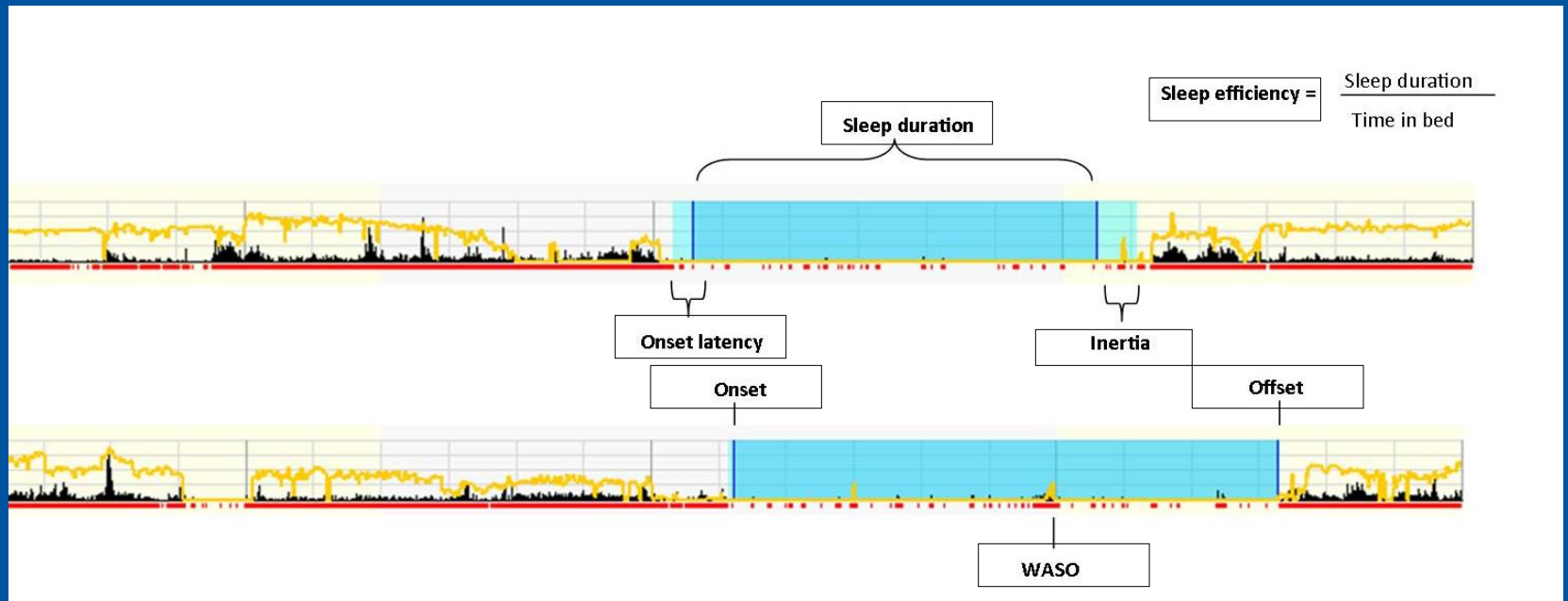
Methoden

- 1^e bezoek: o.a. bloedafname, NPO, uitgebreid interview (SCID, CASH, QBP)
- Vervolgbezoek: MRI 3T
- Vervolgbezoek: 14 dagen actigrafie (Actiwatch 2, Philips Respironics)



Actogram





Participanten

	Patienten	Siblings	Controles
	N = 107	N = 74	N = 80
Gender man n (%)	47 (43.9%)	29 (39.2%)	39 (48.8%)
Leeftijd M (sd) ^a	50.3 (11.6)	54.7 (12.1)	46.8 (16.3)
Altman M (sd)	1.9 (1.9)	1.2 (1.4)	1.6 (2.2)
IDS M (sd) ^b	15.2 (11.1)	6.9 (6.5)	5.8 (4.9)
Buikomvang M (sd)	95.8 (13.9)	91.3 (12.3)	91.4 (12.8)
Aantal werkdagen M (sd) ^c	4.1 (3.7)	5.0 (3.6)	5.6 (3.9)
Age at onset	33.8 (13.3)	-	-
Aantal episodes	15.5 (24.5)	-	-
Psychotische symptomen in de voorgeschiedis N (%)	73 (69.5%)	-	-

^a Difference siblings and controls significant ($p < 0.01$)

^b Difference patients and siblings and patients and controls significant ($p < 0.001$)

^c Difference patients and controls significant ($p < 0.05$)

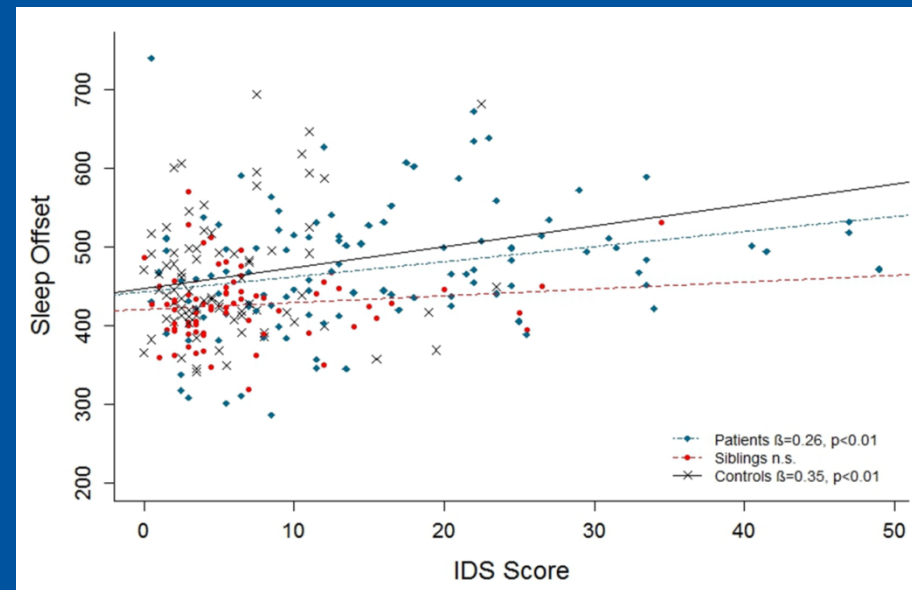
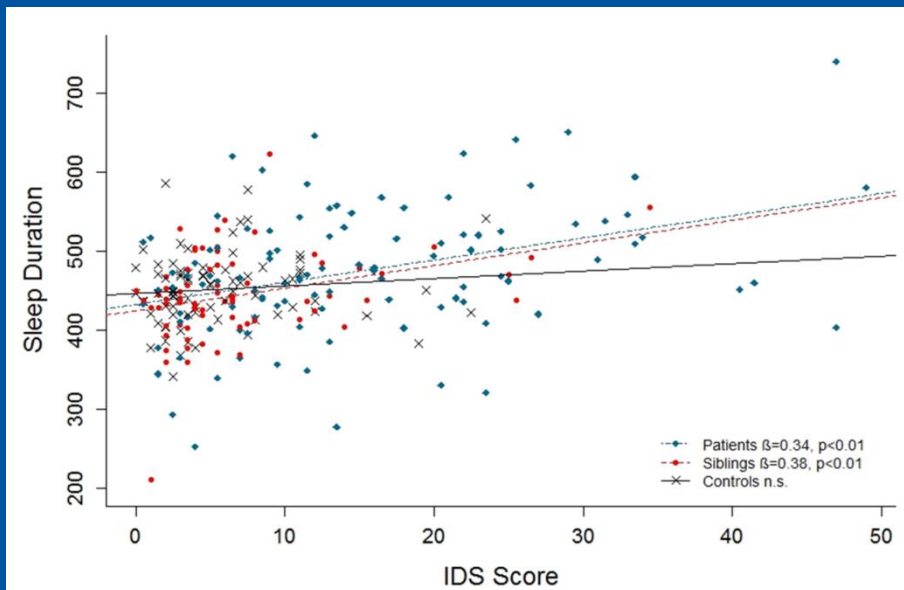
Resultaten – Mixed Model Analyse

	Patienten vs Siblings			Patienten vs Controles			Siblings vs Controles	
	β	p		β	p		β	p
Slaapduur	31.75	< 0.001*		22.20	0.03		9.55	0.46
Inslaapmoment	7.34	0.49		-8.02	0.44		15.36	0.17
Inslaaptijd	0.01	1.00		-0.70	0.61		0.70	0.64
Slaap efficiëntie	0.48	0.59		-1.18	0.18		1.66	0.08
Aantal ontwakingen	0.56	0.83		5.03	0.11		-4.47	0.18
Moment van wakker worden	40.30	< 0.001*		15.15	0.16		25.15	0.03
Sluimertijd	-1.27	0.19		1.22	0.20		-2.49	0.02

Corrigeren voor depressieve symptomen door IDS-SR score toe te voegen als covariaat leidde tot wegvallen significante verschillen tussen patiënten en siblings

Resultaten– Associatie met depressie

Huidige depressieve symptomen leken confounder in vorige model, dus wat is de relatie tussen slaap en depressieve symptomen?



Resultaten– Euthym subsample

- Subsample van patiënten onder de depressie en mania cut-off scores (IDS-SR < 26 & ASRM < 6)
- 87 patiënten, 71 siblings en 75 controles
Verschillen in IDS-SR score, ASRM score en aantal werkdagen was n.s.
- Vergelijkbare resultaten:
Patiënten en siblings verschilden op timing van wakker worden ($\beta=38.7$, $t=3.61$ $p<0.007$), maar verschil was n.s. na controle voor IDS-SR score

Results – Klinische karakteristieken

	Age at onset			Psychose			Aantal Episodes	
	β	p		β	p		β	p
Slaapduur	0.12	0.31		-0.05	0.63		-0.04	0.71
Inslaapmoment	-0.15	0.19		0.02	0.86		-0.01	0.92
Inslaaptijd	0.08	0.52		-0.09	0.39		-0.19	0.08
Slaap efficiëntie	0.11	0.33		0.08	0.40		0.23	0.03
Aantal ontwakingen	-0.09	0.44		-0.13	0.19		-0.22	0.05
Moment van wakker worden	-0.03	0.83		-0.03	0.74		-0.06	0.62
Sluimertijd	0.05	0.66		0.01	0.91		-0.17	0.12

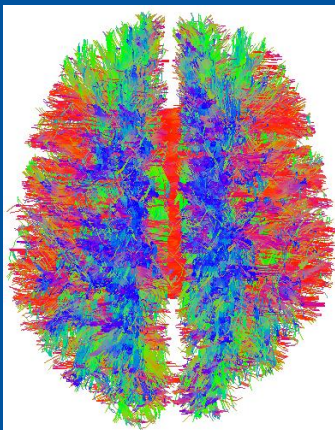
Resultaten– Meta-analyse

Standardized mean differences (SMD) berekend voor het verschil tussen patiënten en controles op slaapduur, inslaaptijd, aantal ontwakingen en slaap efficiëntie.

	N studies	SMD	p-value
Slaapduur	10	0.52	< 0.001
Inslaaptijd	8	0.31	< 0.01
Ontwakingen	8	0.24	< 0.01
Slaap efficiëntie	8	-0.30	<0.01

DTI & Slaap

- M.b.v. MRI scan kan integriteit van witte stof banen gemeten worden
- Diffusie van watermoleculen wordt gemeten; de structuur van witte stof bepaalt in hoeverre water zich vrij kan bewegen.
- Richting en mate van integriteit van witte stof banen kan zo berekend worden



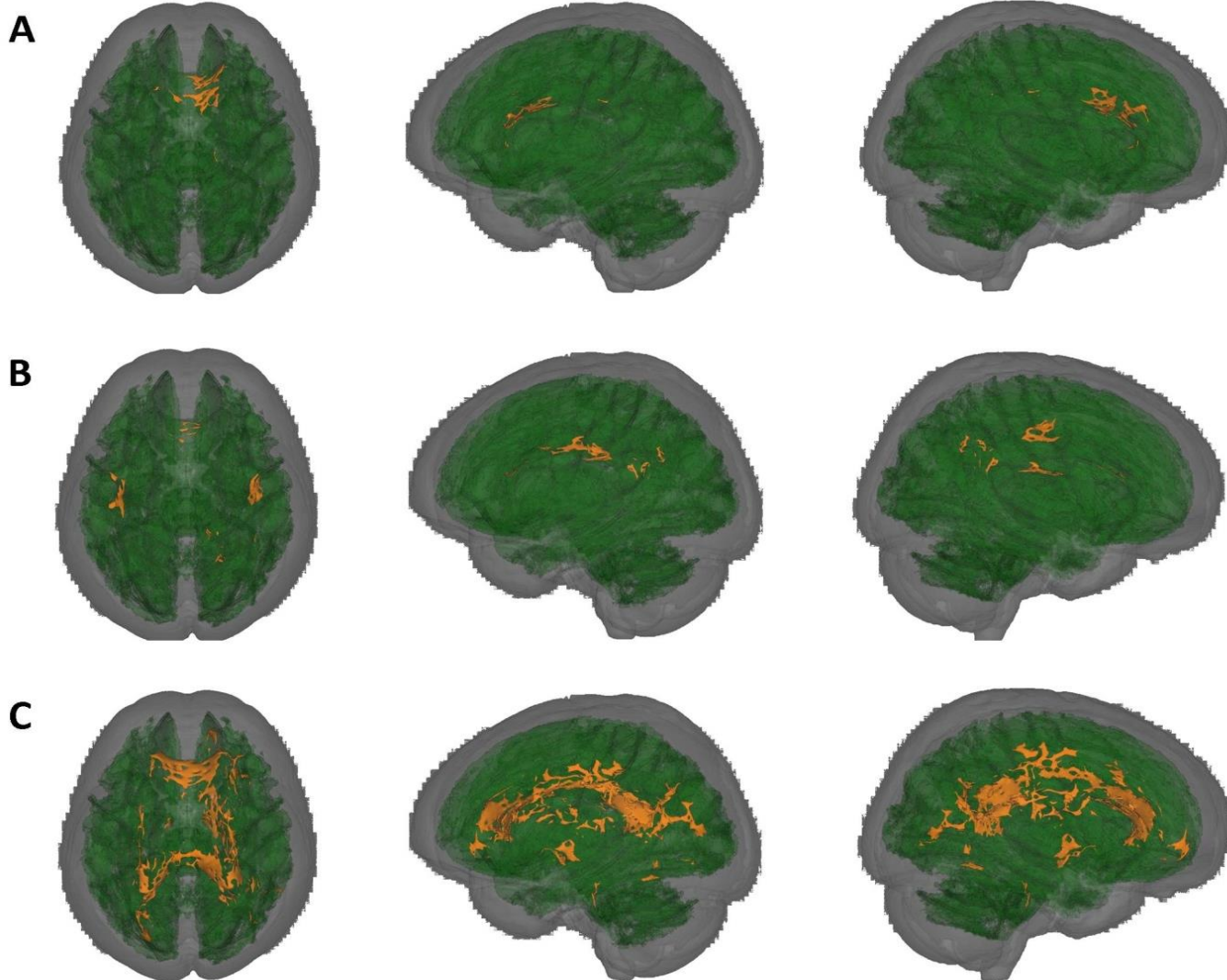
DTI & Slaap

- Integriteit van vrijwel alle grote witte stofbanen blijkt aangedaan bij BP
- Slaap cruciaal voor normaal functioneren van het brein (neurofysiologische aandoeningen gevonden bij ptn met slaapstoornis, slaapdeprivatie tast verbinding tussen synapsen en ontwikkeling van neuronen aan)
- Aanwijzingen dat slaap ook van invloed is op witte stof (myelinisatie van axonen)

Methoden – DTI metingen

- Wat is de associatie tussen integriteit van witte stof (FA) en slaap bij BP I patiënten en controles?
- Subsample van 50 BP1 patiënten and 51 controles
- Tract-based spatial statistics: per voxel de mate van integriteit van witte stof correleren aan slaap uitkomstmaten

DTI & Slaap



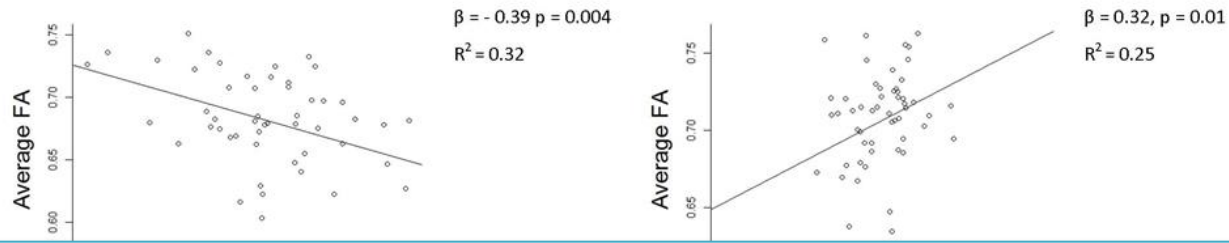
Slaapduur

Inslaapmoment

Sluimeren

DTI & Slaap

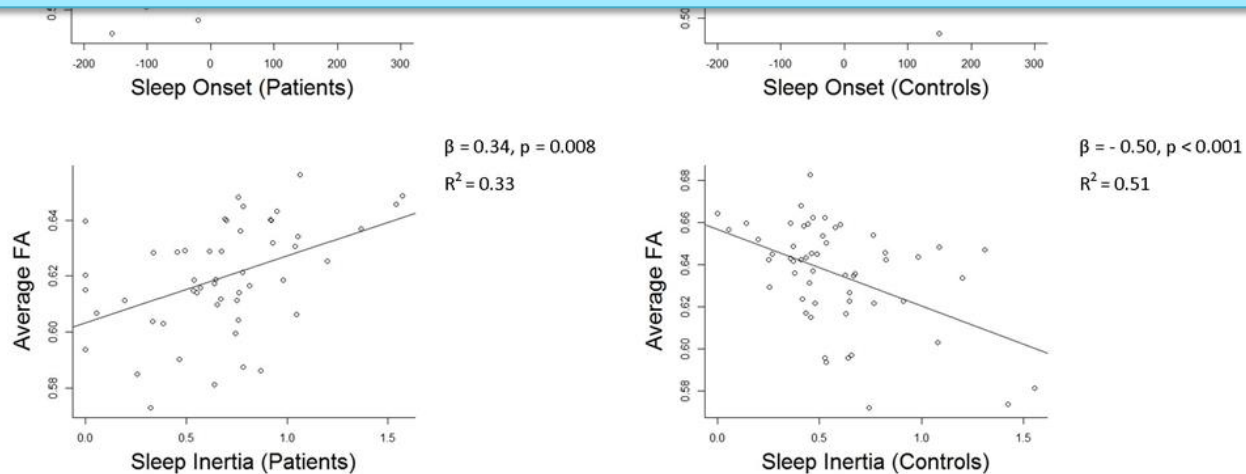
A



Tegenstrijdige verband tussen slaapduur & FA had (deels) te maken met gebruik antipsychotica.:

- Toevoegen van AP gebruik maakte eerder verband n.s.
- Niet-AP gebruikers verschilden niet van controles

C



Discussie

- T.o.v. siblings hadden patiënten langere slaapduur en later moment van wakker worden gevonden → te verklaren door huidige depressieve symptomen.
- Meta-analyse lijkt te wijzen op langere slaapduur, langere inslaaptijd, meer ontwakingen en lagere slaap efficiëntie.
- Effect sizes van inslaaptijd, ontwakingen en slaap efficiëntie klein!
- Alleen slaapduur had medium effect size maar was nooit boven 9 hrs

Discussie

- Associatie tussen depressie en slaappatroon suggereert dat slaapproblemen state ipv trait zijn.
- Normale slaappatroon van gezonde siblings bevestigt dit. Opmerkelijk want eerdere studie vond dat slaapduur en timing van ontwaken wel erfelijke eigenschappen zijn.

Discussie

- Klinische karakteristieken van BP hangen niet samen met slaap
- Relatie tussen witte stof en slaappatroon wel anders bij BP, maar lijkt te verklaren door externe (ziektegerelateerde) factoren zoals medicatie

Discussie

- We kunnen niet concluderen dat circadiane ritmiek niet is aangedaan bij BP patiënten
- Medicatie effect?
 - Lithium verlengt circadiane cyclus tot 24 hr
 - Antipsychotica heeft sederend effect

Conclusie

In de grootste actigrafie studie tot nu toe konden we geen overtuigende slaapproblemen vinden in BP patiënten en hun siblings.

Ook lijkt het slaappatroon van BP patiënten niet samen te hangen met klinische karakteristieken van de stoornis

Onze data suggereert dat slaapproblemen, behalve een marker van stemmingsproblematiek, niet een kenmerk van bipolaire stoornis zijn.

Acknowledgments

UMCU:

Dr. Marco P.M. Boks
Annet H. van Bergen
Dr. Annabel Vreeker
Lucija Abramovic
Prof. Dr. René S. Kahn

UMCG

Stefan Knapen
Dr. Rixt Riemersma- van der Lek
Prof. Dr. Robert A. Schoevers

UCLA:

Prof. Dr. Roel A. Ophoff
Yoon Jung

University of Texas, Dallas:

Dr. Lucia Pagani
Dr. Joseph Takahashi





Vragen?

Literature

- Allison, G., Harvey, Ph.D. (2008) Sleep and Circadian Rhythms in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatrie*, (165) 820-829.
- Scott, J. (2011) Clinical parameters of circadian rhythms in affective disorders. *European Neuropsychiatry*, (21) S761-S675.
- Jackson, A., Cavanagh, J., Scott, J., 2003. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J. Affect. Disord.* 74, 209–217.
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., Pollak, C.P., 2003. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 26, 342–392.
- Rush, A.J., Carmody, T., Reimnitz, P., 2000. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Clinician (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 9, 45–59.
- Altman, E., Hedeker, D., Peterson, J.L., Davis, J.M., 2001. A comparative evaluation of three self-rating scales for acute mania. *Biol. Psychiatry* 50, 468–471.
- Geoffroy, P.A., Scott, J., Boudebesse, C., Lajnef, M., Henry, C., Leboyer, M., Bellivier, F., Etain, B., 2015. Sleep in patients with remitted bipolar disorders: a meta-analysis of actigraphy studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 131, 89–99.
- Pagani, L., St. Clair, P. a., Teshiba, T.M., Service, S.K., Fears, S.C., Araya, C., Araya, X., Bejarano, J., Ramirez, M., Castrillón, G., Gomez-Makhinson, J., Lopez, M.C., Montoya, G., Montoya, C.P., Aldana, I., Navarro, L., Freimer, D.G., Safaie, B., Keung, L.-W., Greenspan, K., Chou, K., Escobar, J.I., Ospina-Duque, J., Kremeyer, B., Ruiz-Linares, A., Cantor, R.M., Lopez-Jaramillo, C., Macaya, G., Molina, J., Reus, V.I., Sabatti, C., Bearden, C.E., Takahashi, J.S., Freimer, N.B., 2015. Genetic contributions to circadian activity rhythm and sleep pattern phenotypes in pedigrees segregating for severe bipolar disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 10.1073/pnas.1513525113.