

De rol van de glycocalyx en magnesium in secundaire ischaemie na subarachnoidale bloeding

Gepubliceerd: 26-10-2011 Laatst bijgewerkt: 29-04-2024

De rol van de glycocalyx vaststellen in de pathogenese van DCI na SAB en de effecten van magnesium op glycocalyx volume vaststellen, door:- Onderzoeken of de glycocalyx is aangedaan in SAB en is te relateren aan de ernst en het al dan niet optreden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35997

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Glycocalyx bij subarachnoidale bloeding - GLISH

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Subarachnoidale bloeding ; hersenbloeding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: AMC flexible OIO grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glycocalyx, Magnesium, Secundaire ischemie, Subarachnoidale bloeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om te evalueren of de endotheliale glycocalyx is aangedaan na een SAB en bij DCI, en of dit gerelateerd kan worden aan de ernst van de SAB.

Verschillen in glycocalyx volume indirect geschat door SDF imaging en metingen van glycocalyx bestanddelen en enzymen in plasma gemeten.

DCI is een klinische diagnose per exclusivum, bij uitsluiting van andere oorzaken van neurologische achteruitgang. Ernst van de SAB wordt gedefinieerd door de WFNS score.

Secundaire uitkomstmaten

- associatie tussen glycocalyx volume en toediening van MgSO₄ bij SAB
- associatie tussen glycocalyx verstoring en vaso-motor verandering, niet invasief gemeten door middel van vinger arteriele polsgolf registratie.
- associatie tussen glycocalyx verstoring en bloeddruk
- associatie tussen glycocalyx verstoring en klinische uitkomst, gedefinieerd als Rankin score 3 maanden na de SAB.
- associatie tussen glycocalyx verstoring en endotheel schade, bloedplaatjes activatie, thrombine vorming en fibrinolytische activiteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De subarachnoidale bloeding (SAB) wordt veroorzaakt door het ruptureren van een intra-cranieel aneurysma. De SAB betreft slechts 5% van alle beroerten, maar treedt vooral op bij relatief jonge mensen en heeft een slechtere prognose dan alle andere typen van beroerte. Als gevolg hiervan is het verlies in productieve levensjaren door een SAB net zo groot als bij het ischeamisch CVA, de meestvoorkomende vorm van beroerte.

De grootste bedreiging voor patiënten die de eerste uren na de bloeding hebben overleefd wordt gevormd door recidief bloedingen en door secundaire ischaemie. Secundaire ischemie (Delayed cerebral ischemia, DCI) treedt op in 1 op de 5 patiënten met een SAB en is de belangrijkste boosdoener wanneer het gaat om invalidatie en mortaliteit na de SAB. De karakteristieken van de DCI tonen gelijkenis met eclampsie, een veelvoorkomende, potentieel levensbedreigende complicatie van zwangerschap. Tot op heden is de pathofysiologie van DCI onvoldoende begrepen. Uit een meta-analyse van RCTs bleek dat bij behandeling met magnesium bij SAB er mogelijk minder DCI voorkwam en de prognose beter zou kunnen zijn. Op dit moment wordt een grote fase III studie, de MASH-II studie, uitgevoerd die de potentieel gunstige effecten van magnesium bij SAB onderzoekt.

De glycocalyx is een laag van complexe suikers op het endotheel en een essentiële regulator van de vasculaire homeostase bij de mens. De glycocalyx reguleert de vasculaire permeabiliteit voor macromoleculen, in het bijzonder in de glomerulus, en is betrokken bij regulatie van de vaattonus door shear-afhankelijke NO productie te mediëren. Daarnaast heeft de glycocalyx potente anti-trombotische eigenschappen. Recente experimenten en eerdere observaties suggereren dat disfunctioneren van de endotheliale glycocalyx een cruciale rol zou kunnen spelen in het ontstaan van pre-eclampsie. Zo is aangetoond dat verstoring van de glycocalyx leidt tot systemische vaatlekkage, proteinurie en een pro-thrombotische status. Voorts blijken plasma hyaluronan, een bestandsdeel van de glycocalyx, spiegels significant verhoogd in patiënten met pre-eclampsie wanneer vergeleken met gezonde zwangeren. Tot slot is aangetoond dat magnesium nodig is om hyaluronidase, een belangrijk glycocalyx afbraak enzym, te kunnen remmen en dus de glycocalyx te sparen.

De tot op heden onverklaarde gunstige effecten van magnesium sulfaat in pre-eclampsie zouden daarom kunnen berusten op een magnesium-gerelateerde besparing van de glycocalyx. Er is echter geen onderzoek verricht naar de rol van de glycocalyx in SAB en DCI.

Gebaseerd op het bovenstaande is onze hypothese dat disfunctioneren van de endotheliale glycocalyx een belangrijke rol speelt in de pathogenese van DCI na SAB en dat het potentieel gunstige effect van magnesium een gevolg is van besparing van de endotheliale glycocalyx.

Doel van het onderzoek

De rol van de glycocalyx vaststellen in de pathogenese van DCI na SAB en de effecten van magnesium op glycocalyx volume vaststellen, door:

- Onderzoeken of de glycocalyx is aangedaan in SAB en is te relateren aan de ernst en het al dan niet optreden van DCI
- Onderzoeken of dysfunctioneren van de glycocalyx is geassocieerd met

vasomotor verandering gemeten middels niet invasief arteriele polgolf registratie in patiënten met SAB.

- Onderzoeken of de potentieel gunstige effecten van magnesium bij SAB kunnen worden verklaard door het sparen van glycocalyx volume en het voorkomen van verdere beschadiging aan de glycocalyx

Onderzoeksopzet

In totaal zullen 40 patiënten met een SAB worden geïncludeerd. Ten minste twintig hiervan nemen tevens deel aan de MASH II studie (MEC 07.241) om zo een vergelijking te kunnen maken tussen glycocalyx verstoring en volume bij behandeling met MgSO₄ of placebo. Voorts zullen 20 leeftijds en geslachts gematchte controle personen worden geïncludeerd. De subgroep uit de MASH-II studie is gerandomiseerd voor een 20-daagse behandeling met magnesium sulfaat of placebo. Randomisatie vindt plaats in blokken van 4 patiënten.

Patiënten, of hun wettelijke vertegenwoordiger en controles zullen worden benaderd voor deelname aan deze studie. Zij worden geïnformeerd over de achtergrond van de studie, mogelijke risico's en nadelen van deelname.

Potentiële proefpersonen of hun wettelijke vertegenwoordigers worden, indien zij willen participeren of toestemming willen verlenen tot participatie, gevraagd schriftelijk toestemming te verlenen.

De volgende niet-invasieve metingen zullen worden verricht bij opname (voor toediening van MgSO₄), 3 dagen, 7 dagen en 20 dagen na opname: 1. de glycocalyx zal worden gevisualiseerd met SDF imaging, 2. met behulp van een Nexfin systeem (BMeye, Amsterdam, The Netherlands) zal een non-invasieve arteriële drukgolf registratie van een vinger verricht worden voor continue monitoring van hartslag, bloeddruk, slagvolume, hartminuutvolume, en perifere vasculaire weerstand. 24-uurs urine monsters zullen worden verzameld. Ten slotte zal bloed worden afgenomen voor standaard laboratorium tests bij opname. Voorts zal bij opname (voor toediening van MgSO₄), 3 dagen, 7 dagen en 20 dagen na opname, extra bloed worden afgenomen voor metingen van stollingstijden, glycocalyx bestanddelen en enzymen. In totaal zal 160 ml (4x40) extra bloed voor onderzoeksdoeleinden worden afgenomen over een periode van 20 dagen. Wanneer patiënten voor de metingen op dag 20 worden ontslagen, maar zij wel alle voorgaande metingen hebben ondergaan, zal hun deelname aan deze studie als dusdanig worden afgesloten, de metingen op dag 20 zullen dan dus niet plaatsvinden.

Ongeveer drie maanden na de initiele SAB zullen geïncludeerde personen worden gecontacteerd om middels een korte telefonische vragenlijst de klinische uitkomst vast te stellen, gedefinieerd als RANKIN score.

Behandelde en niet-behandelde, leeftijds en geslachts gematchte, controle personen zullen worden gevraagd deel te nemen vanuit de hypertensie polikliniek van het AMC. Hypertensie is een belangrijke risicofactor voor SAB. Door deze controle groep te kiezen hopen we te corrigeren voor de shear-stress geïnduceerde verstoring van de glycocalyx. Voorts zullen familieleden van SAB patiënten worden gevraagd deel te nemen als controle persoon. Controle personen zullen een enkele sessie van niet invasieve metingen ondergaan. Verder zal bij

controle personen één set bloedafnames verricht worden. In totaal zal 40ml bloed worden afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Vrijwel alle handelingen in deze studie zijn niet-invasief, met uitzondering van bloedafnames. Wij zullen pogen deze te laten plaatsvinden samen met de reguliere bloedafnames, om zo de belasting voor de patient te minimaliseren. Daar waar mogelijk zal bloed worden afgenomen uit intraveneuze lijn. Controle personen ondergaan een enkele venapunctie, met risico op een hematoom ter plaatse van punctieplaats. De meettechnieken in deze studie maken gebruik van normaal licht (SDF-imaging) of lokale druk (vinger arteriele polsgolf registratie) en zijn veilig. De risico's en discomfort van deze metingen is vergelijkbaar met een echo abdomen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
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)

Subarachnoidale bloeding met patroon passend bij aneurysma op CT
of
xantochromie van de cerebrospinale vloeistof en aneurysme aangetoond middels angiografie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke chronische inflammatoire aandoening
Perimesencefale bloeding
Patroon van bloeding op CT niet passend bij geruptueerd aneurysma
Lichaamsgewicht < 50 kg
Spoedig overlijden onvermijdbaar
Hypermagnesiemie bij opname (als gevolg van iatrogene magnesium toediening)
Geen informed consent

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: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL36494.018.11