

# De RVCL-MRI studie: neuro-imaging bevindingen en cerebrale vasculaire reactiviteit van preklinische en klinische ziektestadia in Retinale Vasculopathie en Cerebrale Leukodystrofie (RVCL), in migraine patiënten en gezonde controles.

Gepubliceerd: 18-03-2014 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

1. Het identificeren van radiologische kenmerken van de opeenvolgende ziektestadia van RVCL; 2. Het evalueren van cerebrale vasculaire reactiviteit als biomarker voor endotheel (dys)functie in RVCL patiënten, in migraine patiënten en in gezonde...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Neurologische aandoeningen, congenitaal          |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38389

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

RVCL-MRI studie

### Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Hoofdpijnen
- Vaataandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** NWO/ZonMW, FP-7 NIMBL; Hersenstichting

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** cerebrale vasculaire reactiviteit, migraine, MRI, RVCL

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1. De aanwezigheid en verdeling van ziekte-specifieke structurele en functionele MRI afwijkingen, waaronder (i) (niet-) lacunaire herseninfarcten, (ii) hyperintense afwijkingen in de witte stof (diep en periventriculair), (iii) verwijde perivasculaire ruimten, (iv) microbloedingen, (v) cerebrale ruimte innemende processen ('pseudotumoren'), (vi) permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière, (vii) witte stof connectiviteit, (viii) hersenactiviteit in rust.
2. Cerebrovasculaire reactiviteit na het induceren van hypercapnie als een maat van endotheelfunctie.

### Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Retinale Vasculopathie en Cerebrale Leukodystrofie (RVCL), veroorzaakt door

mutaties in het TREX1 gen, uit zich als een microangiopathie met een retinale vasculopathie en daarnaast een breed scala aan cerebrale en systemische aandoeningen, waaronder migraine. Vanwege deze associatie met migraine wordt RVCL beschouwd als een monogenetisch vasculair model voor migraine. De opeenvolgende stadia van RVCL, met name de vroege stadia, moeten nog worden geïdentificeerd.

Eerdere functionele metingen suggereren dat endotheeldysfunctie een belangrijk onderdeel is van de pathofysiologische mechanismen via welke gemuteerd TREX1 eiwit de 'small vessel disease' kenmerken veroorzaakt in RVCL. Er zijn ook aanwijzingen dat endotheel dysfunctie een rol speelt in migraine.

Wij willen onderzoeken of de geïdentificeerde markers van RVCL ook een rol spelen in de meer voorkomende soorten migraine. Door te ontrafelen hoe TREX1 mutaties tot ziekte leiden, hopen we meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie van migraine en andere (neuro)vasculaire ziekten zoals beroertes en vasculaire dementie. Wij hopen zo mogelijk nieuwe aangrijppunten voor behandeling van deze momenteel ongeneeslijke ziekten te definiëren.

## **Doel van het onderzoek**

1. Het identificeren van radiologische kenmerken van de opeenvolgende ziektestadia van RVCL;
2. Het evalueren van cerebrale vasculaire reactiviteit als biomarker voor endotheel (dys)functie in RVCL patienten, in migraine patienten en in gezonde controles;
3. Het identificeren van overlappende pathofysiologische mechanismen van RVCL en migraine.

## **Onderzoeksopzet**

We zullen een observationeel, cross-sectioneel diagnostisch onderzoek uitvoeren bij RVCL patiënten. Patiënten met migraine en controlepersonen die gematched zijn op leeftijd en geslacht worden geïncludeerd als controlegroepen in het onderzoek.

## **Inschatting van belasting en risico**

MRI scans worden gemaakt na zorgvuldige screening voor contraindicaties voor MRI en na het verkrijgen van schriftelijke geïnformeerde toestemming. MRI scans leveren een verwaarloosbaar risico op voor de gezondheid van de deelnemer. Om de belasting verder te minimaliseren, wordt de scantijd beperkt tot 60 minuten. Familieleden van RVCL patienten die hun genetische status niet willen weten, kunnen deelnemen op research basis. Testresultaten van het wetenschappelijk onderzoek worden niet gerapporteerd in de ziekenhuisdossiers van de patiënten en ook niet aan hun behandelend artsen die deelnemen aan de studie. De studie is observationeel en is erop gericht om preklinische en klinische

ziekte stadia van RVCL in beeld te brengen, evenals de aanwezigheid van endotheeldysfunctie in RVCL en migraine. Het LUMC kan een significante bijdrage leveren aan het wereldwijde RVCL onderzoek, aangezien de Nederlandse RVCL populatie de grootste is van de weinige populaties die tot nu toe geïdentificeerd zijn. Het identificeren en herkennen van (pre)klinische ziektestadia en het kunnen voorspellen van uitkomsten of toekomstige progressie zou zeer waardevol zijn voor deze patiënten. Door migrainepatiënten en gezonde controlepersonen te includeren als controlegroepen, hopen we te definiëren of bevindingen specifiek zijn voor RVCL, of dat er een overlap bestaat tussen RVCL en migraine. Overlappende resultaten kunnen helpen om (nieuwe) mechanismen in de migraine pathofysiologie op te helderen. Uiteindelijk hopen we dat een beter begrip van de pathofysiologie van RVCL als vasculair model voor migraine, ons in staat zal stellen om nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling te definiëren voor deze ongeneeslijke ziekten. Alles in overweging nemend, vinden we dat de voordelen van de studie de minimale risico's rechtvaardigen.

## Contactpersonen

### Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
NL

### Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333 ZA  
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)

Patiënten groep (RVCL and migraine):

- leeftijd  $\geq 18$  jaar
- Gediagnosticeerd met een van de volgende aandoeningen :
  - i) RVCL met een bewezen TREX1 mutatie; EN/OF
  - ii) Migraine met of zonder aura: klinische diagnose volgens de criteria van de International Headache Society (IHS)
- In staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven.;Controle proefpersonen:
- Leeftijd  $\geq 18$  jaar
- Niet genetische verwant aan een RVCL patiënt OF bij genetisch onderzoek is geen TREX1 mutatie aangetoond.
- Geen (voorgeschiedenis van) migraine aanvallen
- Gematched met patiënten op basis van leeftijd en geslacht.
- In staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle proefpersonen:

- Proefpersonen die niet geïnformeerd willen worden over ernstige onverwachte bevindingen met prognostisch of therapeutische consequenties. Hierbij gaat het niet om uitslagen van genetische tests.
- Ernstige nierfunctiestoornissen
- (Mogelijke) allergische reacties na gadolinium contrast toediening in het verleden.
- Contra indicaties voor MRI (zoals aanwezigheid van metalen objecten in/op het lichaam die niet verwijderd kunnen worden) ;Specifieke exclusie criteria voor migraine patiënten en gezonde controles:
- Aanwezigheid van bekende (cerebro) vasculaire ziekten zoals evidente tekenen van uitgebreide hypertensieve/atherosclerotische vasculaire ziekten; stollingsstoornissen ( $\text{INR} > 3$ ), CZS aandoeningen, vasculitis, diabetes mellitus, ernstige klinische tekenen van stenose van de carotiden.;Specifieke exclusie criteria voor deelnemers aan de cerebrovasculaire metingen met CO<sub>2</sub>:
- ernstige astma
- COPD
- Insulten in het afgelopen jaar

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                           |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                              |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                          |
| Controle:        | Geneesmiddel                                     |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk                        |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 10-10-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 90                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 18-03-2014                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |

## 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     | NL47197.058.13 |