

Karakterisatie en lokalisatie van microstructurele veranderingen in hersenweefsel in neuropsychiatrische systemische lupus erythematosus (NPSLE)

Gepubliceerd: 22-03-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

- Om de gevoeligheid te vergroten van de huidige MRI-methoden voor het opsporen van de veranderingen veroorzaakt door NPSLE door de scans gemaakt op de 7 Tesla scanner, omdat de hogere veldsterkte zal leiden tot een hogere signaal ruis verhouding en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39726

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NPSLE

Aandoening

- Overige aandoening
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

centrale zenuwstelsel betrokkenheid in SLE, Neuropsychiatrische systemische lupus erythematosus

Aandoening

neuropsychiatric syndroms

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum
Overige ondersteuning: Reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kwantitative MRI, NPSLE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste parameter is de kwantificering en lokalisatie van microstructurele veranderingen in het hersenweefsel als gevolg van NPSLE waargenomen door MRI-tools.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire parameter is de karakterisering van de mechanismen waardoor de microstructurele veranderingen optreden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SLE is een auto-immuunziekte met een prevalentie van 1:2000 gekenmerkt door de productie van verschillende antilichamen, zoals anti-dubbelstrengs DNA, anti-erytrocyten, anti-cardiolipine, en anti-neuronale antilichamen. Veel (75%) patiënten met SLE ontwikkelen neurologische en psychiatrische (NP) symptomen of tekenen van cognitieve achteruitgang in de loop van de ziekte, de meest gevreesde complicaties van de ziekte bij SLE-patiënten. Deze tekenen en symptomen kunnen uitingen zijn van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel door SLE (primair NPSLE), of ze kunnen secundair zijn aan de bijwerkingen van medicatie of op basis van metabole aandoeningen als gevolg van de betrokkenheid van andere organen dan de hersenen (secundaire NPSLE). De diagnose van de primaire NPSLE is belangrijk, want het heeft ernstige gevolgen voor patiënten. Aangezien de primaire NPSLE een ziekte is die agressieve behandeling vereist

met ernstige bijwerkingen, moet de indicatie voor en de keuze van de therapie goed worden onderbouwd om aan de ene kant onnodig lijden te voorkomen van bijwerkingen en aan de andere kant het lijden van onvoldoende behandeling. In SLE patiënten met NP symptomen is de eerste vraag of de klachten gebaseerd zijn op secundaire of primaire NPSLE, omstandigheden die de verschillende behandeling kan vereisen. De tweede vraag is of de klachten gebaseerd zijn op ischemie als gevolg van een verstoord bloedstolling systeem waarbij antistolling therapie zou kunnen helpen, of dat de klachten gebaseerd zijn op een ontstekingsreactie die een agressieve behandeling met steroïden of zelfs cytostatische therapie vereist. Op dit moment is het beantwoorden van deze vragen vaak erg moeilijk door een gebrek aan diagnostische aanwijzingen om onderscheid te maken tussen de verschillende onderliggende pathomechanismen.

De American College of Reumatologen (ACR) pleit voor conventionele MRI (cMRI) bij de diagnose van NPSLE. Cerebrale veranderingen worden vaak waargenomen op cMRI bij SLE patiënten met NP symptomen, maar vaak zijn deze veranderingen niet-specifiek en niet een verklaring voor de symptomen. Deze klinisch-radiologische paradox is het meest uitgesproken bij patiënten met SLE met diffuse NP symptomen, die vaak een normal cMRI onderzoek krijgen. In de afgelopen jaren hebben kwantitatieve MRI (qMRI) tools, zoals magnetisatie transfer imaging (MTI), diffusie gewogen imaging (DWI) en MR spectroscopie (MRS), deze paradox verminderd. Door het voorbereidende werk dat is uitgevoerd in ons centrum en elders, is er een aanzienlijke hoeveelheid bewijs dat NPSLE gepaard gaat met microstructurele veranderingen in hersenweefsel, zowel in de grijze stof en in de witte stof, zoals blijkt uit de wereldwijde histogrammen van MTR-waarden en van de ADC waarden die zijn afgeleid van DWI experimenten. Het is dus aangetoond dat MTI en DWI, de zeer fundamentele MR methoden die gesensibiliseerd zijn voor microstructurele kenmerken van zenuwweefsel, in staat waren om veranderingen die significant gecorreleerd zijn met het ziektebeeld beter te detecteren dan het standaard contrast (T1W, T2W en FLAIR), die in veel gevallen geen afwijkingen bij symptomatische patiënten lieten zien.

Tot nu toe is qMRI gebruikt op een volumetrische manier, die alleen voorziet in de metingen die de beoordeling toelaten van de aanwezigheid van veranderingen in compartimenten, zoals de hele hersenen, of de witte stof (WM) en de grijze stof (GM) compartimenten. Deze aanpak biedt geen beelden die een evaluatie van de regionale verdeling van veranderingen toe laat, hoewel dergelijke patronen een schat aan informatie bevatten over de aard van de onderliggende ziekte. Verder zijn de qMRI methoden, die tot nu toe in NPSLE worden toegepast, gevoelig voor de aanwezigheid van hersenletsel, maar staan ze het identificeren van de aard van de onderliggende histologische veranderingen niet toe, wat hun diagnostische waarde verder beperkt.

Onlangs zijn nieuwe qMRI methoden ontwikkeld, die niet alleen veel gevoeliger zijn voor subtiele veranderingen in weefsel microstructuur, maar ook helpen in detaileerder de onderliggende histologische veranderingen te onthullen. Met methoden zoals q-Space Imaging is aangetoond dat deze bijzonder gevoelig zijn

voor microstructurele veranderingen in de witte stof bij multiple sclerose, en het classificeren van karakteristieke laesies veroorzaakt door de ziekte. MRS relaxometrie pikt subtiele veranderingen op in de neuronale structuur in een bipolaire stoornis, een ziekte die vrijwel geen zichtbare tekenen vertoont op geen enkele MR modaliteit. Met Diffusion Tensor spectroscopie (DTS) is aangetoond dat deze uiterst gevoelig is voor het meten van axonen in de menselijke hersenen. De hypothese is dus dat, vergelijkbaar met wat er is aangetoond bij andere neurologische aandoeningen, zoals multiple sclerose, het gebruik van geavanceerdere MR modaliteiten die gesensibiliseerd zijn voor microstructurele kenmerken van zenuwweefsel, het mogelijk zal maken gevoeliger en specifiekere karakterisatie van deze veranderingen die geassocieerd zijn met NPSLE vast te stellen.

De combinatie van MR tools die we voorstellen zal het voordeel hebben van de verhoogde gevoeligheid van q-MRI methoden, zoals magnetisatie overdracht door verstoring in de weefselstructuur in primaire NPSLE, en de inclusie van extra gereedschap, zoals q-Space Imaging, zal zorgen voor een betere lokalisatie van weefselbeschadigen. De combinatie van MR tools zal de veranderingen in specifieke hersenweefsel componenten kunnen vaststellen en zal in staat zijn om een betere karakterisering te bieden van de aard van het hersenletsel veroorzaakt door NPSLE, zowel degenen die op dit moment zijn detecteerbaar met cMRI en die die worden weergegeven als normaal hersenweefsel in cMRI.

Doel van het onderzoek

- Om de gevoeligheid te vergroten van de huidige MRI-methoden voor het opsporen van de veranderingen veroorzaakt door NPSLE door de scans gemaakt op de 7 Tesla scanner, omdat de hogere veldsterkte zal leiden tot een hogere signaal ruis verhouding en een hogere resolutie.
- Om de specificiteit van de huidige MRI-methoden te verhogen voor NP symptomen door het onderscheiden van de veranderingen als gevolg van NPSLE van degenen als gevolg van SLE.
- Om de microstructurele veranderingen te onderzoeken en te lokaliseren in het hersenweefsel als gevolg van de histopathologie van NPSLE door middel van een multimodale analyse van de gegevens verkregen uit verschillende MRI-tools.
- Om het inzicht van de onderliggende pathofysiologie van de laesies in de hersenen veroorzaakt door NPSLE te verhogen door metingen van deze laesies te vergelijken met de metingen van normaal uitziende hersengebieden.

Onderzoeksopzet

We zullen een enkel centrum cross-sectionele case-control studie uitvoeren bij NPSLE patiënten en vergelijken met een leeftijd en geslacht gematchte

controlegroep. De controle groep bestaat uit gezonde proefpersonen en patiënten met SLE zonder NP klachten. De opname van SLE patiënten is noodzakelijk om te bepalen of de waargenomen veranderingen worden veroorzaakt door SLE zelf of die specifiek zijn voor NPSLE. Om een betere uitleg over de aard van de focale laesies en ze te vergelijken met diffuse laesies in normaal uitziend hersenweefsel, zullen we NPSLE patiënten onderzoeken met en zonder focale laesies zichtbaar op cMRI. Het onderzoek zal bestaan uit MRI-scans uitgevoerd op 3 Tesla (3T) en 7 Tesla (7T) Philips scanners in het LUMC. Het scan-protocol op 7T zal complementair zijn aan die op 3T om een grotere specificiteit en sensitiviteit te bieden. Een totaal van 120 personen (30 NPSLE met focale laesies, 30 NPSLE zonder focale laesies 30 SLE en 30 gezonde proefpersonen) zullen deelnemen aan het onderzoek. NPSLE patiënten zullen worden gevraagd voor hun bezoek of ze al dan niet geïnteresseerd zijn om deel te nemen aan ons onderzoek. In het geval dat zij bereid zijn om deel te nemen aan ons onderzoek, zal hun informed consent verkregen worden, zodanig dat hun meest recente 3T MRI-scans, die zijn gemaakt door de patiënt zorg of tijdens het follow-up onderzoek, gebruikt kunnen worden. Deze 3T scans worden gebruikt als onderdeel van data-analyse procedure. De NPSLE patiënten zal alleen maar de scan in 7T Philips MR-scanner ondergaan voor ons onderzoek. SLE patiënten zonder NP symptomen en gezonde vrijwilligers zullen gevraagd worden om zowel een 3T en een 7T scan te ondergaan. Het 3T scan protocol dat gebruikt wordt voor deze deelnemers zal vergelijkbaar zijn met die die toegepast wordt voor het scannen van de NPSLE patiënten in de zorg voor patiënten en tijdens de follow-up studie. Het onderzoek vindt plaats bij het LUMC. Vanaf de start van de studie zullen drie scans gemaakt worden per week. Elke MRI-scan duurt ongeveer 60 minuten. De studie zal ongeveer 80-84 weken duren.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van deze studie zijn de gebruikelijke risico's die verband houden met MRI. Deze risico's worden geminimaliseerd door het screenen van de proefpersonen door middel van een vragenlijst voor MRI-veiligheid voorafgaand aan het onderzoek. De vragenlijst heeft betrekking op de risico's die samenhangen met MRI. Op basis van de antwoorden is het de proefpersonen wel of niet toegestaan om in de scanner te gaan. Er is geen direct voordeel van de studie voor de proefpersonen. Echter, de uitkomsten van het onderzoek dragen bij aan de toekomstige diagnostische waarde van de kwantitatieve MRI-methoden bij NPSLE.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
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)

Mannen en vrouwen van 18-65 jaar: NPSLE patiënten gediagnosticeerd in onze polikliniek met diffuse neurologische klachten, SLE patiënten zonder neuropsychiatrische klachten en gezonde proefpersonen, zonder cerebrale afwijkingen of ziekte aan het centrale zenuwstelsel, SLE of andere chronische ontstekingen in het lichaam. Alle vrijwilligers moeten bevoegd zijn om een schriftelijk informed consent te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Jonger dan 18
- Zwangerschap
- Routine-MRI contra-indicatie voor 3T en 7T scanners: een pacemaker of onderhuidse defibrillator voor het hart, vaatclips aan de hersenvaten, metalsplinters in het oog, een gehoorapparaat dat niet te verwijderen is, een neurostimulator die niet te verwijderen is, een hydrocephaluspomp, een spiraaltje, een draadje achter de tanden, een kunstgebit met magneten, piercings of andere metalen voorwerpen die niet te verwijderen is, claustrofobie.
- Ernstige lichamelijke beperking (volledig rolstoel afhankelijk)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-01-2013
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL38807.058.11