

Cerebrovasculaire manifestaties van vasculaire Amyloid afzettingen in HCHWA-D | Een studie naar de cerebrovasculaire reactiviteit in erfelijke hersenbloedingen met amyloidose van het Nederlandse type (HCHWA-D) patiënten met Magnetic Resonance Imaging en transcraniale Doppler.

Gepubliceerd: 19-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het hoofddoel is de cerebrovasculaire reactiviteit van HCHWA-D patiënten te onderzoeken: 1. Door het vergelijken van het (autoregulatie) functioneren van de kleine hersenvaten in HCHWA-D patiënten met die van gezonde controles door gebruikt te maken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44090

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cerebrovasculaire reactiviteit in HCHWA-D

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Vasculaire hemorragische aandoeningen

Synoniemen aandoening

erfelijke hersenbloedingen met amyloidose van het Nederlandse type, HCHWA-D, Katwijkse ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW - MEMORABEL - CAVIA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cerebrovasculaire reactiviteit, Erfelijke hersenbloedingen met amyloidose van het Nederlandse type (HCHWA-D), MRI, Transcraniale Doppler (TCD)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De eerste set van belangrijkste studie parameters zijn gerelateerd aan de cerebrovasculaire reactiviteit metingen met MRI (waarbij geen contrast middel wordt gebruikt) en bestaan uit:

* cerebrovasculaire reactiviteit door visuele stimuli:

Cerebrovasculaire bloedstroom veranderingen

* cerebrovasculaire CO₂ reactiviteit:

Cerebrovasculaire bloedstroom veranderingen / mmHg CO₂

verandering

Oxygenatie signal verandering/ mmHg CO₂ verandering

De tweede set van belangrijkste studie parameters zijn gerelateerd aan de dynamische cerebrovasculaire autoregulatie en cerebrale vasomotor reactiviteit metingen en bestaan uit:

* Hemodynamische parameters gemeten met ginger plethysmografie met een vinger

manchet:

Bloeddruk

Hartslag

Slagvolume

Hartminuutvolume

Systemische vasculaire weerstand

* Cerebrale parameters gemeten met Transcraniale Doppler

Cerebrale bloedstromingssnelheid (CBFv)

* Ademhalingsparameters gemeten met een nasale canule met een capnograaf

Uitademings CO₂ concentratie

Secundaire uitkomstmaten

De andere onderzoeksparameters die verzameld worden tijdens deze studie zijn gerelateerd aan de klinische karakteristieken van de studiepopulatie:

geboortedatum, geslacht, arteriële zuurstof saturatie, aanwezigheid van comorbiditeiten, huidig medicijngebruik, medicijngebruik in het verleden, dagelijks gebruik van alcohol/drugs/cafeïne, rookstatus, lichaamsgewicht en neurologische geschiedenis. Deze gegevens worden verzameld met vragenlijsten als screening en, als de proefpersoon toestemming geeft, via het medisch dossier van het ziekenhuis, huisarts en/of tandarts, en worden ook op de dag van het onderzoek nogmaals gecontroleerd.

Verder zullen de deelnemers een neurologisch en fysiek onderzoek ondergaan en worden er neurologische en cognitieve testen afgenomen om het cognitief functioneren, denksnelheid, mentale flexibiliteit, uitvoeringssnelheid, afasie,

geheugen, angst en depressie geëvalueerd.

Anatomische MRI-scans worden gebruikt voor het verder verwerken van de beelden in de analyse.

Standaard laboratorium bloed testen worden uitgevoerd om metingen te geven van het hemoglobine, hematocriet, HbA1C, plasma creatine, glucose, cholesterol (totaal, HDL en LDL), leukocyten en thrombocyten telling en Apoe om inzicht te krijgen in vasculaire risicofactoren die misschien geassocieerd kunnen worden met microvasculaire functie en om diabetes te detecteren.

Indien de deelnemer toestemming geeft voor het afnemen van extra bloed, worden dit gebruikt voor het ontdekken van nieuwe biomarkers gerelateerd aan het vasculaire disfunctioneren zoals gezien wordt in CAA. Dit onderzoek bevat identificatie van dedisreguleerde routes (ontsteking en oxidatieve stress routes met name) op gen en eiwit niveau. De focus zal liggen op biomarkers voor endotheel functie (zoals VCAM en ICAM), bloed-brein-barrière integriteit (MMP2, MMP9, s100b) en vasculaire muur cel functie (bijvoorbeeld PDGFR*). Resultaten worden gecorreleerd aan uitkomsten van bestaande RNA-sequencing projecten in post-mortem hersenweefsel. Deze pilot-studie naar bloed biomarkers is een eerste stap voor het screenen van een grotere hoeveelheid biobank samples zoals die van de EDAN studie. Dit extra afgenomen bloed kan ook gebruikt worden voor andere wetenschappelijke onderzoek van onze project partners naar biomarkers gerelateerd aan CAA die op dit moment nog ontwikkeld worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In cerebrale amyloïd angiopathie (CAA) stapelt het giftige eiwit amyloïd zich op in de muur van de kleine bloedvaten in de hersenen en veroorzaakt herhaaldelijk intercerebrale bloedingen, die leiden tot focale, neurologische beschadigingen, dementie en uiteindelijk de dood. Sporadische cerebrale amyloïd angiopathie (sCAA) is een veel voorkomende cerebrovasculaire ziekte bij ouderen.

Gevoelige biomarkers om CAA in vivo te detecteren zijn nog niet beschikbaar, maar zijn niet alleen belangrijk voor het diagnostiseren van CAA als een belangrijke oorzaak van dementie, maar ook bij de bepaling van specifieke behandelingen, het vaststellen van veranderingen in de CAA formatie ten gevolg van behandelingen en voor het ontwerpen van klinische studies.

Wij willen dit gat vullen door nieuwe methodes te ontwikkelen om de effecten van de opstapeling van dit eiwit in de bloedvaten van de hersenen aan te tonen door te kijken naar biomarkers met magnetische resonantie beeldvorming (MRI).

Erfelijke cerebrale bloedingen met amyloïdosis, Nederlands type (HCHWA-D), is een autosomaal dominante aandoening waarbij excessieve CAA bloedingen en infarcten veroorzaakt in de hersenen reeds op een jonge leeftijd, gevolgd door cognitieve achteruitgang. Als eerste en het ergst kom CAA in HCHWA-D voor in de occipitaal kwab.

Provocatie van neuronale activatie met een visuele taak kan gebruikt worden om de gevolgen van microvasculaire veranderingen te detecteren. Echter, het gebruik van visuele activatie om microvasculaire schade vast te stellen beperkt zich tot de visuele cortex en geeft geen informatie over de spreiding van de ziekte naar andere gebieden in de hersenen.

Daarom willen we in deze studie een CO₂-uitdaging (normale ademhaling afgewisseld met inademing van 5% CO₂) toepassen om zo specifiek het functioneren van het microvasculaire bed in de gehele hersenen aan te spreken. De analyse zal zich niet alleen focussen op de relatie tussen de visuele taak met de globale stimulus, maar ook op de toegevoegde waarde van deze meting van het hemodynamisch functioneren binnen de gehele hersenen.

Om het effect op de grote bloedvaten te bestuderen zullen metingen met transcraniële Doppler echosound (TCD) uitgevoerd worden tijdens hyperventilatie, normale ademhaling en inhalatie van 5% CO₂. Verder wordt de capaciteit om veranderingen in de cerebrale bloedstroom ten gevolg van snelle veranderingen in de bloeddruk op te vangen, de cerebrovasculaire autoregulatie, met een sta-op test met TCD.

Met deze gecombineerde onderzoeken kunnen we de globale en lokale cerebrale doorbloedingsveranderingen op arterieel en microvasculair niveau evalueren met respectievelijk hoge temporele resolutie TCD en meer gedetailleerde MRI doorbloeding metingen in HCHWA-D. Het mogelijk inzicht in de cerebrale effecten van HCHWA-D is van groot belang. Deze neurobeeldvorming biomarker zou een effectieve diagnostisch techniek kunnen geven die CAA bij leven kan

vaststellen, de bijdrage van CAA aan de cognitieve achteruitgang en dementie kunnen constateren en helpen bij het mogelijk maken van toekomstige gepersonaliseerde therapie.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel is de cerebrovasculaire reactiviteit van HCHWA-D patiënten te onderzoeken:

1. Door het vergelijken van het (autoregulatie) functioneren van de kleine hersenvaten in HCHWA-D patiënten met die van gezonde controles door gebruikt te maken van CO₂ en visuele stimulatie metingen met MRI.
2. Door in dezelfde groepen met transcraniale doppler echosound (TCD) de dynamische cerebrovasculaire autoregulatie en cerebrale vasomotor reactiviteit, die beide belangrijke regelaars zijn van de cerebrale bloedstroom, te meten.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele cross-sectioneel onderzoek waarin de cerebrale autoregulatie in symptomatische HCHWA-D patiënten vergeleken wordt met leeftijd en geslacht gekoppelde gezonde controles. De controles zullen dezelfde onderzoeken ondergaan als de patiënten.

Het eerste deel van deze studie bestaat uit een MRI onderzoek met een 3 Tesla klinische MRI scanner, bestaande uit verschillende MR beeldtypes en cerebrovasculaire reactiviteitsmetingen met een lage concentratie CO₂ en visuele stimulatie.

In het tweede deel van de studie wordt transcraniële Doppler echosound (TCD) uitgevoerd de capaciteit om veranderingen in de cerebrale bloedstroom ten gevolg van snelle veranderingen in de bloeddruk op te vangen, de cerebrovasculaire autoregulatie met een sta-op test en de vasodilatoire respons van de hersenvaten op veranderingen in de arteriële koolstofdioxide concentratie tijdens hyperventilatie, normale ademhaling en inhalatie van 5% CO₂.

Bloed wordt afgenomen om inzicht te krijgen in vasculaire risicofactoren die mogelijk geassocieerd worden met microvasculair functioneren en denk- en geheugen testen worden uitgevoerd.

Alle metingen worden tijdens 1 bezoek gedaan en de totale duur van de onderzoekssessie zal ongeveer 6 uur zijn, waarvan het MRI-onderzoek maximaal 60 minuten duurt en de TCD-metingen maximaal 40 minuten. Alle deelnemers worden geïnccludeerd in het LUMC. De duur van de studie is ongeveer 1 jaar en inclusie zal starten in januari 2016.

Inschatting van belasting en risico

Er zullen MRI-scans gemaakt worden van het hoofd van de deelnemers tijdens taken zoals visuele stimulatie en lage concentratie CO₂ inademing. Voordat deelgenomen kan worden aan dit onderzoek wordt de proefpersoon uitgebreid geïnformeerd over het onderzoek en zorgvuldig gescreend op contraindicaties voor MRI. De MRI-scans wordt gemaakt door gecertificeerd personeel, van wie ten minst één een expert is op het gebied van CO₂-reactiviteit scans. Indien de patiënt migraine of epilepsie heeft, zal het MRI onderdeel met de visuele stimulus overgeslagen worden, omdat de felle, flitsende beelden mogelijk een aanval zou kunnen opwekken.

TCD-scans worden gemaakt tijdens taken als op staan en inademing van lage concentraties CO₂. Eerdere MRI- en TCD-onderzoeken met deze lage concentratie CO₂ in gezonde proefpersonen en patiënten groepen lieten geen ongunstige reacties zien. De risico's gerelateerd aan deelname aan deze studie zijn minimaal voor de deelnemers.

Tenslotte, de duur van de MRI metingen wordt gelimiteerd tot een maximum van 60 minuten en voor de TCD-metingen tot maximaal 40 minuten om de belasting voor de proefpersonen beperkt te houden.

Er zijn geen directe voordelen voor de deelnemer, aangezien er op dit moment nog geen behandeling bestaat.

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)

Symptomatische HCHWA-D patiënten:

- * Gediagnostiseerd als drager van de HCHWA-D genmutatie
- * Een of meerdere hersenbloedingen radiologisch bevestigd
- * Wilsbekwaamheid en bereid tot het geven van toestemming

* Leeftijd: ouder dan 18 jaar; Gezonde proefpersonen:

- * Leeftijd en geslacht gekoppeld aan de HCHWA-D patiënten, ouder dan 18 jaar
- * Wilsbekwaamheid en bereid tot het geven van toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Aanwezigheid van andere bekende cerebrovasculaire ziekten niet gerelateerd aan CAA: diabetes mellitus, duidelijke aanwijzingen voor hypertensie/atherosclerose
- * Contra indicaties voor MRI
- * Contra indicaties voor CO2 stimulatie
- * Lichamelijke beperkingen waardoor deelname aan MRI onderzoek beperkt wordt, b.v. overgewicht van meer dan 120 kg

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-03-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	MRI en transcraniële doppler (TCD) scans en inhalatie van lage concentratie CO2
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2016
Soort:	Amendement
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	NL54093.058.15