

Glycocalyx bepaling in temporaalkwab epilepsie

Gepubliceerd: 20-05-2015 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primair doel van het onderzoek: De eigenschappen van de glycocalyx in temporaalkwab epilepsie (TLE) patiënten in kaart brengen. Secundaire doelen van het onderzoek zijn:- Aantonen van verschillen in de eigenschappen van de glycocalyx van TLE-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Structurele hersenaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47782

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Glycocalyx in epilepsie

Aandoening

- Structurele hersenaandoeningen

Synoniemen aandoening

temporaalkwab epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Glycocalyx, Temporaalkwab epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is de corticale glycolalyxdikte. De glycolalyxdikte wordt uitgedrukt in 2 dimensies, de PBR en de Dperf (beide zijn continue variabelen die worden uitgedrukt micrometer).

PBR en Dperf worden gepresenteerd als gemiddelde (+/- standaarddeviatie) wanneer er sprake is van een normaalverdeling, en als gemiddelde (range) wanneer er geen normaalverdeling is. De verschillen tussen twee groepen worden berekend middels T-test of Mann-Whitney U-test.

Ontbrekende data wordt vervangen door het gemiddelde of mediane waarde. Een p-waarde $<0,05$ wordt beschouwd als statistisch significant.

Secundaire uitkomstmaten

Sublinguale, corticale en hippocampale vergelijking

Sublinguale en corticale glycolalyx meting in TLE en controle patiënten worden vergeleken met behulp van de T-test. Daarnaast worden de verschillen tussen sublinguale en corticale ook intra-individueel vergeleken met behulp van de T-test. Voor TLE-patiënten wordt hier ook de hippocampale meting aan toegevoegd.

Epilepsie kenmerken

Epilepsie-specifieke factoren zoals insulttype, insultfrequentie, leeftijd van begin epilepsie en aantal jaren epilepsie van de geïnccludeerde TLE patiënten worden gecorreleerd aan de glycolalyx eigenschappen. Statistiek: uni-

en multivariate regressie analyse.

Hippocampale sclerose

Bij TLE-patiënten worden de verschillen in glycocalyx eigenschappen van patiënten met en zonder hippocampale sclerose vergeleken met behulp van de T-test. In de hippocampale sclerose groep wordt ook gepoogd de mate van sclerose (volgens Blümcke of Wyler classificatie) te correleren aan glycocalyx eigenschappen met behulp van uni- en multivariate regressie analyse.

Voorgeschiedenis met febrile convulsies of traumatisch hersenletsel

Verschillen in glycocalyx dimensies worden vergeleken tussen TLE-patiënten met of zonder een voorgeschiedenis met febrile convulsies of traumatisch hersenletsel met behulp van de T-test.

Levensvatbaarheid van microvasculaire structuren in een in-vitro setting

Kleine arteriën worden geïsoleerd uit het geresecteerde cortex weefsel en in een arteriograaf geplaatst. Vervolgens worden vasoconstrictieve en dilatatieve farmaca toegevoegd om de levensvatbaarheid aan te tonen. Dit wordt geïllustreerd middels een dose-respons curve.

Beoordeling neurovasculaire unit in een in-vitro setting

Kleine arteriën worden geïsoleerd uit het geresecteerde cortex weefsel en in een arteriograaf geplaatst. Wanneer levensvatbaar, dan zullen de arteriën worden blootgesteld aan elektrische veldstimulatie. Het resultaat wordt weergegeven

als een spannings-respons curve.

Beoordelen van de glycocalyx in een in-vitro setting

Kleine arteriën worden geïsoleerd uit het geresecteerde cortex weefsel en in een arteriograaf geplaatst. In-vitro bepaling van de glycocalyx in kleine arteriën met intraluminaal dextran-eiwitten is wellicht mogelijk met behulp van 2-foton microscopie. Indien mogelijk, dan zullen de resultaten van deze glycocalyx meting worden gecorreleerd aan de metingen in-vivo met behulp van de chi-kwadraat test.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek richt zich op de pathofysiologie/etiologie van epilepsie. Epilepsie is na cerebrovasculaire aandoeningen de meest voorkomende neurologische aandoening. Het meest voorkomende type epilepsie is temporaalkwab epilepsie (TLE), de vorm die wij willen onderzoeken. De impact van epilepsie op het leven van een patiënt is enorm. De daarmee samenhangende socioeconomische gevolgen en vraag van de gezondheidszorg zijn gigantisch.

De primaire behandeling van epilepsie is medicamenteus met zogenaamde anti-epileptica. Helaas is 30% van de patiënten medicatie-resistent of kan de bijwerkingen van de anti-epileptica niet verdragen. In sommige gevallen komen patiënten dan in aanmerking voor een operatie, iets wat bijvoorbeeld mogelijk kan zijn bij temporaalkwab epilepsie waarvan de focus middels een lang diagnostisch traject is vastgesteld. Maastricht is een van de drie centra in Nederland waar deze operatie wordt uitgevoerd.

De etiologie en pathofysiologie van epilepsie zijn reeds vele jaren onderwerp van onderzoek. Zo zijn verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van TLE gevonden zoals febrile convulsies en traumatisch hersenletsel als kind. Daarnaast zijn er pathologische afwijkingen gevonden het weefsel van overleden en geopereerde TLE-patiënten, bijvoorbeeld hippocampale sclerose en mossy fiber sprouting in de hippocampus met een verstoord neurale netwerk tot gevolg. Ook zijn er veel aanwijzingen voor een rol voor neuroinflammatie in de epileptogenese. Recent onderzoek richt zich op de rol van de

bloed-hersenbarrière (BBB), zo heeft het openen van de BBB insulsten tot gevolg en is een verhoogde permeabiliteit van de BBB aangetoond in TLE-patiënten. Het onderliggende principe hiervan is nog onbekend.

In het huidige voorgestelde onderzoek zijn wij geïnteresseerd in de eigenschappen van de microcirculatie als eerste barrière van bloed naar hersenen in de BBB. Het betreft dan specifiek de glycocalyx. De glycocalyx is een dunne gelachtige laag die zich bevindt aan de lumenale zijde van het endotheel en ook aan dit endotheel verankerd is. De glycocalyx speelt een centrale rol in de vasculaire homeostase en beschermt het endotheel ook voor het circulerende bloed. Recent onderzoek heeft laten zien dat een dunnere glycocalyx de vasculaire permeabiliteit verhoogt en dat inflammatie de glycocalyx kan aantasten. Daarnaast verstoort traumatisch hersenletsel de functie van de glycocalyx. Niet eerder werd de relatie tussen glycocalyx en (temporaalkwab) epilepsie onderzocht. De uitgebreide ervaring met glycocalyx metingen en de eerste toepassing hiervan op hersenweefsel in vivo is dan ook een unieke combinatie

Doel van het onderzoek

Primair doel van het onderzoek: De eigenschappen van de glycocalyx in temporaalkwab epilepsie(TLE) patiënten in kaart brengen.

Secundaire doelen van het onderzoek zijn:

- Aantonen van verschillen in de eigenschappen van de glycocalyx van TLE-patiënten in vergelijking met controle patiënten.
- Aantonen van een correlatie tussen de sublinguale glycocalyxmetingen en de corticale (en hippocampale) glycocalyxmetingen bij TLE-patiënten en controle patiënten.
- Aantonen van verschillen in de eigenschappen van de glycocalyx van TLE-patiënten met hippocampale sclerose en zonder hippocampale sclerose.
- Aantonen van verschillen in de eigenschappen van de glycocalyx van TLE-patiënten met een voorgeschiedenis met febrile convulsies en/of traumatisch hersenletsel in vergelijking met epilepsiepatiënten zonder een dergelijke voorgeschiedenis.
- Aantonen van een correlatie van glycocalyx eigenschappen van TLE-patiënten met epilepsie-gebonden factoren zoals insulttype en insultfrequentie.
- Aantonen dat kleine corticale arteriën levensvatbaar zijn in acute in-vitro experimenten door gebruik te maken van een arteriograaf.
- Aantonen dat de neurovasculaire unit in kleine corticale arteriën levensvatbaar is in een in-vitro opstelling door gebruik te maken van een arteriograaf en elektrische veldstimulatie.
- Aantonen dat de glycocalyx ook gemeten kan worden in kleine corticale arteriën in een in-vitro opstelling door gebruik te maken van een arteriograaf en een 2-foton microscoop. De resultaten hiervan worden gecorreleerd aan de resultaten van de in-vivo experimenten.

Onderzoeksopzet

In het MUMC+ worden jaarlijks 30-40 patiënten geopereerd vanwege medicatie-resistente localisatie-gerelateerde epilepsie middels resectieve hersenchirurgie. Deze patiënten hebben een uitgebreid diagnostisch traject afgelegd om de localisatie-gebonden epilepsie te bewijzen en de localisatie te bewijzen. Wanneer dan ook de verwachting is dat patiënten aanvalsvrij of een forse insultfrequentie reductie zullen hebben als gevolg van de resectie komen patiënten in aanmerking voor de bovengenoemde resectie. Dit traject en de indicatiestelling vindt plaats via het Academisch Centrum voor Epilepsie.

In de meeste gevallen is er sprake van TLE waarbij het focus zich bevindt in de mesiotemporale regio, in casu de amygdala en hippocampus. Een aanvalsvrij resultaat na een temporaalkwab resectie inclusief resectie van de (sclerotische) hippocampus en amygdala wordt bereikt bij ongeveer 70% van de patiënten. Tijdens een dergelijke operatie is eerst een groot deel van de cortex van temporaalkwab zichtbaar. Dit geeft ons de unieke mogelijkheid om de glycoalyx lokaal te meten door de camera direct op het weefsel te plaatsen. Eerst kan dan de corticale glycoalyx beoordeeld worden en daarna de hippocampale glycoalyx. Dit zal de operatietijd, die normaliter drie tot vier uur is met maximaal vijf minuten verlengen.

De controle populatie bestaat uit patiënten die een craniotomie of boorgat ondergaan ten behoeve van respectievelijk neurovasculaire chirurgie en tumorresectie, of tumorbiopsie. Bij deze patiënten bestaat ook de mogelijkheid om dezelfde probe op gezond corticaal weefsel te plaatsen alvorens het wordt verwijderd bij de corticotomie. Bij neurovasculaire patiënten zal zelden weefsel worden verwijderd. Dan wordt de probe op gezond niet-eloquent weefsel gehouden.

De camera is in het verleden succesvol toegepast op humaan weefsel zoals de nieren en sublinguaal.

Methode

De studie betreft een observationele case-control studie. Om voldoende patiënten te includeren is de looptijd van de studie vier jaar.

Metingen

De glycoalyx meting wordt uitgevoerd met een kleine video-microscoop (SDF camera, MicroVision Medical, Amsterdam, CE-gecertificeerd, Maastricht University registratie nummer H.08IHVI06265). Tijdens de meting wordt automatisch in 3000 vaatsegmenten met een diameter van 5-30 micrometer de breedte van de "rode bloedcel kolom" (RBC) bepaald. Vervolgens wordt door de GlycoCheck ICU software de perfused boundary region (PBR) berekend voor alle vaatsegmenten.

In alle patiënten (epilepsie en controle) zal een standaard sublinguale glycolyxmeting plaatsvinden, dit is meting 1.

Meting 1.: Direct na anesthesie inductie. Locatie: operatiekamer. De patiënt krijgt niks mee van deze meting.

Vervolg methode bij TLE-patiënten:

Meting 2: Corticale meting wanneer cortex voldoende à vue. Locatie: operatiekamer.

Meting 3: Na resectie van de cortex komt de hippocampus in beeld, dit is doorgaans ongeveer 30 minuten na de cortexresectie. Wanneer de hippocampus duidelijk à vue is zal de derde meting plaatsvinden. Locatie: operatiekamer.

Vervolg methode bij controle patiënten:

Meting 2: Corticale meting wanneer cortex voldoende à vue. Locatie: operatiekamer.

De toegevoegde operatietijd wordt geschat op maximaal 10 minuten. Direct aansluitend aan de laatste meting heeft de proefpersoon het eindpunt van de studie bereikt.

Tijdens de operatie wordt bij de epilepsiepatiënten en de tumorpatiënten van de controlegroep een significante hoeveelheid hersenweefsel verwijderd. In het geval van TLE-patiënten gaat een deel van de cortex en hippocampus naar de pathologie voor beoordeling (bijvoorbeeld voor beoordeling van hippocampale sclerose), dit is een standaard procedure die geen betrekking heeft op dit onderzoek. Het overige deel van de cortex en hippocampus wordt gebruikt voor onderzoeksdoeleinden. In het laboratorium worden onder andere directe (in vitro) metingen van de microcirculatie uitgevoerd zoals vasculaire permeabiliteit en glycolyx kwaliteit. Andere delen van de cortex en hippocampus worden opgeslagen in onze biobank.

Aanvullende informatie over deze in vitro bepalingen:

In vitro experimenten: epilepsie patiënten.

Tijdens een standaard temporaalkwab resectie met amygdalohippocampectomie wordt een deel van de cortex, amygdala en hippocampus en bloc weggenomen. Na resectie zal dit weggenomen weefsel in verschillende delen worden gesneden vanwege klinische en onderzoeksrelevante redenen. Dit weefsel wordt overigens beschouwd als restmateriaal.

Als standaard klinische procedure wordt een deel van de cortex, hippocampus en de gehele amygdala naar de afdeling Pathologie verstuurd. Aldaar worden belangrijke parameters als focale corticale dysplasie en (de mate van) hippocampale sclerose beoordeeld door de patholoog. Aangezien deze parameters belangrijk zijn voor ons onderzoek zullen de uitkomsten hiervan worden meegenomen in de klinische data en bij de resultaten als secundaire parameters/uitkomstmaten.

Een tweede deel van de cortex en hippocampus wordt direct op droog-ijs ingevroren. Deze stukjes weefsel worden opgeslagen in onze bio-bank (diepvries -80 graden Celsius). Het weefsel in onze bio-bank kan gebruikt worden voor toekomstig onderzoek, bijvoorbeeld genetische analyse. Wanneer experimenten aan dit weefsel bedacht/gepland worden zal dit eerst aan de METC worden voorgelegd.

Een derde deel van het corticale en hippocampale weefsel wordt gefixeerd in Formaldehyde. Na twee dagen fixatie wordt het weefsel ingebed in parafin. Nadien wordt dit weefsel opgeslagen in de histologische bio-bank. Deze bio-bank bevindt zich in het MHeNS lab in een afsluitbare kast op een afsluitbare kamer, kamer van G. Hoogland. Alleen O. Schijns, R. Haeren en G. Hoogland kunnen bij deze gegevens. Wanneer het weefsel voor pathologische onderzoek te gering was kan aanvullend pathologisch onderzoek worden gedaan met behulp van dit weefsel. Het weefsel in deze bio-bank kan gebruikt worden voor toekomstig onderzoek. Wanneer experimenten aan dit weefsel bedacht/gepland worden zal dit eerst aan de METC worden voorgelegd.

Een vierde deel van het corticale weefsel (hippocampale vasculaire structuren zijn te klein om te gebruiken) wordt direct in een HEPES-buffer opgeslagen. Daarna vinden acute vasculaire experimenten aan dit weefsel plaats. Dit weefsel wordt maximaal 48uur opgeslagen. Na die tijd worden de vasculaire structuren niet meer levensvatbaar en daarmee bruikbaar geacht voor onze onderzoeksideeën.

Allereerst zijn we geïnteresseerd naar het functioneren van de neurovasculaire unit in vaten van het gereceerde cortex weefsel. Met behulp van microdissectie kunnen vaatsegmenten worden vrijgeprepareerd. Vervolgens wordt een vaatsegment in een arteriograaf geplaatst. De arterie bevindt zich een orgaanbak met HEPES-buffer en wordt tussen twee glazen cannules geplaatst. Hierover loopt een continue flow met een uitwendige druk van 70mmHg. Vervolgens worden sterke vasoconstrictieve farmaca toegediend, gevolgd door vasodilatoria. Op deze manier kan de levensvatbaarheid van deze vasculaire structuren worden beoordeeld. Wanneer de vaten levensvatbaar zijn kan met behulp van agonisten en antagonisten de gehele vasoconstrictie en vasodilatatie cascade in kaart worden gebracht. Tevens kan vasculaire permeabiliteit worden bepaald door het verschil te bepalen tussen extra- en intraluminale toediening van een vasoconstrictief farmacum.

Wanneer de vaten levensvatbaar zijn kan extraluminale elektrische veldstimulatie worden toegepast om de neurovasculaire unit te beoordelen. Opnieuw kan met behulp van vasoconstrictieve/vasodilatatie farmaca en agonisten/antagonisten de gehele cascade in kaart worden gebracht. Deze 'levensvatbaarheidsmetingen' zijn onder andere belangrijk om te beoordelen of de vaten bruikbaar zijn voor glycocalyx analyse. De glycocalyx is bij in-vitro opstelling namelijk zeer snel

Inschatting van belasting en risico

Allereerst is er de enorme impact van de aandoening op het leven van temporaalkwab epilepsie patiënten, die door onze onbekendheid naar de pathofysiologie nog altijd bij een groot deel van de patiënten onvoldoende medicamenteus behandeld kan worden. De studie levert ons unieke informatie op over de pathofysiologie van (temporaalkwab) epilepsie.

De sublinguale glyocalyx metingen zijn niet invasief, niet pijnlijk en duren slechts enkele minuten. De metingen worden gedaan wanneer patiënt onder algehele narcose is. De metingen zijn daarmee niet belastend voor de patiënt, en het risico is zeer beperkt. Het risico op een lokale contusie door aanraking van cortex of hippocampus met de camera is minimaal en indien dit het geval is zal dit geen nadeel tot gevolg hebben omdat het weefsel vanwege de operatie gereseceerd zou worden m.u.v. de neurovasculaire patiënten.

De operatietijd wordt verlengd met maximaal 10 minuten, een tijdsinvestering die we gerechtvaardigd achten op een totale operatietijd van 3-4 uur.

Al bij al achten we het gerechtvaardigd om deze studie uit te voeren.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

Epilepsie patiënten

- volwassene tussen de 18 en 60 jaar oud
 - patiënt met officieel gediagnosticeerde farmacoresistente epilepsie, temporaalkwab epilepsie, waarbij de focus niet eloquent hersenweefsel betreft.
- , Controle patiënten

Patiënten tussen de 18 en 60 jaar die een electieve craniotomie moeten ondergaan vanwege een intracraniële tumorresectie, tumorbiopsie of neurovasculaire indicatie (bijvoorbeeld aneurysma clipping of arterioveneuze malformatie resectie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële patiënt die aan een van de volgende criteria voldoet zal worden geëxcludeerd voor participatie in deze studie:

kinderen (<18 jaar) of ouderen (>60 jaar), zwangeren, diabetes mellitus, familiäre (gecombineerde) hyperlipidemia, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire aandoeningen of cardiovasculaire aandoeningen, gebruik van cardiovasculaire medicatie, radiologische aanwijzingen op MRI voor cerebral small vessel disease zonder kliniek.

Controle patiënten die in de voorgeschiedenis insult(en) hebben doorgemaakt of epilepsie hebben, en controle patiënten waarbij de verwachting is dat tijdens de operatie geen 'normale', 'ongecomprimeerde' en/of 'niet-oedemateuze' cortex kan worden gebruikt voor de glycolyxmeting, zullen worden geëxcludeerd..

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	14-07-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26910

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL51594.068.14
OMON	NL-OMON26910