

Detecteren van aneurysma instabiliteit door het combineren van beeldvorming en genetica

Gepubliceerd: 19-12-2023 Laatst bijgewerkt: 30-11-2024

Primair doel: Markers identificeren die onderscheid maken tussen IAs met hoog en laag ruptuurrisico. Secundaire doelen: • De hemodynamische en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan IA ruptuurrisico beter begrijpen. • De wisselwerking tussen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Aneurysmata en arteriae dissecantia
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53244

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DETAILING

Aandoening

- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

'hersenaneurysma', 'Intracranieel aneurysma'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genetica, Intracranieel aneurysma, MRI, Subarachnoidale bloeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste parameters in deze studie zijn:

1. Genetische parameters: genexpressie (transcripten per miljoen, TPM) van alle genen in elk arterieel celtype afzonderlijk (te verwachten sterk vertegenwoordigde celtypes zijn vasculaire endotheelcellen, vasculaire gladde spiercellen, vasculaire fibroblasten).
2. Hemodynamische parameters van het aneurysma: 4D MR flow parameters a. gemiddelde flux (ml), b. slagvolume (ml per s), c. afgeleide biomechanische parameters waaronder pulsatiliteitsindex, arteriële distensibiliteit (mm Hg-1), wandschuifspanning (Pa) en oscillerende schuifindex. Deze zullen zowel in het aneurysma als in de voedende slagaders worden bepaald.
3. Configuratie parameters van het aneurysma: vaatwandaankleuring, grootte (lengte, breedte (mm), aneurysmavolume (ml) en onregelmatigheid (complexere geometrische definities als oppervlakte, excentriciteit, compactheid, vormindex en kromming)).

De belangrijkste uitkomstmaten zijn: IA grootte, IA ruptuur risico op basis van de PHASES score.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ruptuur van een intracranieel aneurysma (IA) veroorzaakt een aneurysmatische subarachnoïdale bloeding (ASAH), een ernstige vorm van beroerte die verantwoordelijk is voor de hoogste patiëntgebonden kosten van alle soorten beroerte, en voor een vergelijkbaar aantal verloren levensjaren als herseninfarcten. Wanneer een IA wordt ontdekt, kan een invasieve chirurgische of endovasculaire interventie (clippen of coilen) ruptuur voorkomen. Ingrepen gaan echter gepaard met een risico op complicaties en het blijft een uitdaging om te voorspellen welke IA's gevoelig zijn voor ruptuur- en dus voor welke IA's de voordelen van interventie opwegen tegen de risico's. Als gevolg daarvan wordt slechts een klein deel van de IA's preventief behandeld, waardoor veel patiënten risico op ruptuur lopen.

De beste surrogaat voor een IA-ruptuur is instabiliteit van het aneurysma (groei en/of vormverandering), maar dit vereist een lange follow-up met intervallen van doorgaans vijf jaar waarin ruptuur kan optreden. Het hebben van een ongeruptureerd IA zonder te weten of het ooit zal scheuren, zorgt voor een psychologische last voor deze patiënten. Voor een vroegtijdige voorspelling van ruptuur kunnen aneurysma- en patiëntkenmerken die correleren met ruptuur, worden gebruikt om het ruptuurrisico te beoordelen. Hun voorspellende waarde is echter beperkt, aangezien de meeste ASAH's het gevolg zijn van ruptuur van aneurysma's met een geschat laag ruptuurrisico (d.w.z. een lage PHASES-score, de meest gebruikte score om het ruptuurrisico te bepalen).

Hemodynamische kenmerken spelen een rol bij aneurysmatische instabiliteit en ruptuur. Kleine veranderingen in de vorm van het aneurysma kunnen aanzienlijke gevolgen hebben voor de bloedstroming, en wandschuifspanning (wall shear stress, WSS) kan op zijn beurt leiden tot vasculaire veranderingen en destabilisatie van het IA. Lage pulsatiliteit (de mate waarom bloed door de ader wordt gepompt), turbulentie van de bloedstroom en afwijkende WSS dragen bij tot destabilisatie en/of ruptuur van IA. Een recente studie van het UMCU toonde aan dat 4D flow-MRI op 7 Tesla kan worden gebruikt voor nauwkeurige kwantificering van WSS, flow, stroomsnelheid en pulsatiliteitsindex in menselijke IA's in vivo.

Cellulaire veranderingen treden op vóór IA-vorming en tijdens perioden van aneurysmale instabiliteit. Een dynamisch proces van vasculaire veranderingen en ontsteking leidt tot verdunning en verstoring van lagen van de bloedvatwand, waardoor deze destabiliseert. Gladde spiercellen en endotheelcellen spelen verschillende rollen in de stabiliteit van aneurysmata, wat de detectie van cellulaire markers bemoeilijkt en een celtype-specifieke aanpak noodzakelijk maakt. Onlangs is single-nucleus RNA-sequencing beschikbaar gekomen om

veranderingen in genexpressie op celtype niveau te detecteren. Er is al aangetoond dat deze techniek verschillen in genexpressie kan detecteren in arterieel weefsel waarmee celtypes kunnen worden onderscheiden in IAs. Wij zullen single-nucleus RNA sequencing gebruiken om genexpressiepatronen per celtype te verkrijgen.

Cellulaire en hemodynamische kenmerken zijn intrinsiek met elkaar verbonden: Arteriële geometrie beïnvloedt genexpressie in vasculaire endotheelcellen, inclusief actine cytoskelet, en ontsteking van de vaatwand. Pulsatiliteit is geassocieerd met stress van endotheelcellen en met de expressie van adhesiemoleculen. In ons onderzoek zullen wij de technische beperkingen in beeldvorming en genetica aanpakken om de risicofactoren van een ruptuur van IA met nooit eerder vertoonde precisie te karakteriseren.

Wij veronderstellen dat de gezamenlijke analyse van hemodynamische en cellulaire markers het risico of ruptuur van een IA kan karakteriseren met een precisie die niet kan worden bereikt door beide componenten afzonderlijk te bestuderen.

In dit project zullen we markers voor het ruptuurrisico van IA ontwikkelen, met als doel IA's met een hoog ruptuurrisico vroegtijdig op te sporen en de last van ASAH te verminderen. Om dit doel te bereiken zullen wij de eerste studie zijn die markers van zowel 1) hemodynamische processen (uit beeldvorming) als 2) cellulaire kenmerken (uit biopten en bloed) in hetzelfde IA onderzoekt. Door retrospectieve correlatie met aneurysma stabiliteit uit bestaande longitudinale gegevens willen wij 1) meer inzicht krijgen in de wisselwerking tussen hemodynamische en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan het ruptuurrisico, en 2) markers identificeren die maximaal onderscheid kunnen maken tussen IA's met een hoog en met een laag ruptuurrisico. Het identificeren van niet-invasieve markers uit beeldvorming en bloed helpt om weg vrij te maken voor ons langetermijndoel van prospectieve en vroege voorspelling van ASAH.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Markers identificeren die onderscheid maken tussen IAs met hoog en laag ruptuurrisico.

Secundaire doelen:

- De hemodynamische en cellulaire processen die ten grondslag liggen aan IA ruptuurrisico beter begrijpen.
- De wisselwerking tussen hemodynamische en cellulaire markers in IA in kaart brengen.
- Testen of cellulaire markers die geassocieerd zijn met in surrogaatmarkers voor ruptuurrisico van IA te detected zijn in bloed.

Onderzoeksopzet

Dit is een cross-sectionele cohortstudie. De onderzoekspopulatie bestaat uit alle patiënten van 18 jaar of ouder met een niet-geruptureerd IA dat chirurgisch geclipt wordt en die onder behandeling zijn bij het UMC Utrecht. Binnen deze populatie wordt onderzocht welke genetische en hemodynamische parameters geassocieerd zijn met surrogaatmarkers voor ruptuurrisico (grootte van het IA en de PHASES score).

De duur van de studie is 3 jaar.

Inschatting van belasting en risico

Deelname kost de proefpersonen tijd (1 uur totaal). De risico's geassocieerd met het onderzoek zijn minimaal. Het ondergaan van een MRI scan is veilig. Het intracranieel aneurysma biopt wordt genomen na het plaatsen van een clip en het bevestigen dat het aneurysma volledig is afgesloten van de bloedsomloop door de neurochirurg. De neurochirurg bepaalt tijdens de operatie of het nemen van het biopt veilig is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

Heeft een intracranieel aneurysma

Heeft invasieve clipping nodig om het intracranieel aneurysma te behandelen

Is 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet in staat een scan in de 7 Tesla MRI machine te ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 19-03-2024

Aantal proefpersonen: 16

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL84018.041.23