

Microvasculaire rarefactie in vasculair bepaalde cognitieve stoornissen en hartfalen - VCI

Gepubliceerd: 16-07-2020 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Het hoofddoel van CRUCIAL-VCI is om een surrogaat-MRI-marker voor microvasculaire dichtheid bij patiënten met VCI als gevolg van cSVD te bepalen en dit te relateren aan de ernst van de ziekte uitgedrukt als macrostructurele hersenschade en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54038

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRUCIAL-VCI

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

kleine hersen vaten ziekte, vaatziekte bepaalde cognitieve stoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: EU binnen het HORIZON 2020 programma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitieve stoornissen, hartfalen, microvasculaire rarefactie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Geavanceerde MRI-markers in de hersenen voor microvasculaire hypoperfusie en disfunctie:

- BBB lekkage snelheid en fractioneel volume (DCE-MRI)

- grijze stof perfusie (ASL-CBF)

- microvasculair perfusievolume (IVIM)

- parenchymale diffusiviteit / microstructurele integriteit (IVIM)

- macrovasculaire perfusie (GE-DSC-MRI)

- microvasculaire perfusie (heterogeniteit van capillaire transittijd op GE-DCS-MRI of SE-DSC-MRI)

- Structurele vasculaire markers: totaal hersenvolume, volume hyperintensiteiten witte stof, visuele beoordeling van WMH Fazekas-score, lacunes, microbloedingen, perivasculaire ruimten, totale SVD-lastenscore.

- Cognitieve functie: algemeen en domeinen van geheugen, snelheid van informatieverwerking, uitvoerende functie

Secundaire uitkomstmaten

Alleen VCI-patiënten

- Hart:

- o echocardiografie: links-ventriculaire (LV) eind-diastolische en -systolische diameters, LV-massa en de LV-massa-index, en linker atriaal volume en linker atriale volume-index, LV-ejectiefractie, globale en regionale longitudinale

spanning

o MRI: ejectiefractie, diastolisch volume, eindsystolische functie, cardiale

output, linker ventriculaire massa, diastolische functie (vroeg tot late

ventriculaire vulling; E / A-verhouding), linker atriumvolume als maat voor

diastolische functie. Myocardperfusie van de adenosinestresstest.

o Serummarkers van hartbeschadiging / -stam (NT-proBNP, hs-TNT), fibrose (PICP,

CITP: MMP-1) en ontsteking (Gal-3, sST-2)

- Microvesikels: RNA-gehalte van uit circulerend endotheel afgeleide

microvesicles

- Vasculaire dichtheid op OCT angiografie van de ogen

- Bloedvat diameter en complexiteit van vertrakking van bloedvaten in de retina

(fundus foto)

- Sublinguale stroomgerelateerde capillaire dichtheid (GlycoCheck)

- Hemostatische en inflammatoire functie van bloedplaatjes

- Gadolinium in traanvocht

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vasculaire cognitieve stoornissen (VCI) is een overkoepelende term voor alle cognitieve stoornissen, van milde cognitieve stoornissen tot volledig ontwikkelde dementie die optreden als gevolg van vasculaire disfunctie.

Vasculaire dementie is het op één na meest voorkomende type dementie na de ziekte van Alzheimer. De vasculaire disfunctie in VCI is voornamelijk te wijten aan een aandoening van de kleine hersenbloedvaten (cerebral small vessel disease = cSVD).

Hartfalen met geconserveerde ejectie fractie (HFpEF) is diastolisch hartfalen waarbij de hartspier is verstijfd en daarom niet goed vult. Ongeveer de helft van alle patiënten met HF heeft HFpEF. Het is een syndroom van microvasculaire

disfunctie.

De ontwikkeling van VCI als gevolg van cSVD en van HFpEF zijn beide gekoppeld aan de aanwezigheid van co-morbiditeiten zoals hypertensie, diabetes, obesitas en veroudering. Een afname van de capillaire vaatdichtheid in een weefsel, microvasculaire rarefactie genoemd, is een gemeenschappelijk kenmerk van deze co-morbiditeiten. Voor veel van de co-morbiditeiten geassocieerd met HFpEF en VCI gaat capillaire rarefactie eigenlijk vooraf aan de ontwikkeling van de ziekte. Significant bewijs suggereert nu dat capillaire rarefactie comorbiditeiten kan verergeren of stimuleren. Bij muizen resulteerde geïnduceerde rarefactie door spierspecifieke ablatie van VEGF in een vermindering van 45% van insuline-gestimuleerde glucose-verwijdering in het hele lichaam tijdens een euglycemische insulineklamp. Door de verminderde capillaire dichtheid werd de insulinetoediening aan spieren en vetweefsel belemmerd, wat leidde tot insulineresistentie. Deze hypothese is bij mensen bevestigd. Hypertensieve patiënten hebben ook een lagere capillaire dichtheid. Capillaire rarefactie is aanwezig bij jonge volwassenen (23-33 jaar) met familiale aanleg voor hypertensie die nog hypertensie moet ontwikkelen. Men denkt nu dat microvasculaire rarefactie de hoofdreden is waarom kleine vaatziekten zoals HFpEF en VCI ontstaan. Bovendien zijn de cardiale microvasculaire ziekte die leidt tot een falend hart (HFpEF) en veranderde cerebrale functie vaak samen aanwezig. Ziekteprogressie in zowel HFpEF als VCI is onafhankelijk gekoppeld aan microvasculaire functie. Gedacht wordt dat beide organen bijzonder gevoelig voor deze rarefactie zijn gezien de overeenkomsten in hoge energiebehoefte. De hersenen gebruiken ongeveer 1/5 van de lichaamsenergie en het hart ongeveer 1/10. Aldus zijn reducties in perfusie in beide organen uiterst schadelijk. Bij patiënten met HFpEF hangt de mate van microvasculaire rarefactie samen met de ernst van de linker ventriculaire diastolische disfunctie. In VCI is de kennis over de rol van microvasculaire functie en rarefactie schaars, hoewel we in toenemende mate in staat zijn om de cerebrale microvasculaire functie te meten.

Als secundaire doelstelling zijn we daarnaast ook geïnteresseerd in de rol van bloedplaatjes functie bij het ontstaan van cSVD. Bloedplaatjes hebben pro-inflammatoire eigenschappen, maar de rol van bloedplaatjes in de ontwikkeling van cerebrale endotheel disfunctie is niet goed gekend. We onderzoeken het samenspel tussen bloedplaatjes-, endotheel- en microvasculaire functie bij de ontwikkeling van cSVD.

Als andere secundaire doelstelling, willen we onderzoeken of bloedhersen-barrière lekkage, één van de pathofysiologische mechanismen in cSVD, gedetecteerd kan worden door het meten van gadolinium in traanvocht. Er zijn studies die suggereren dat gadolinium over de blood-retina barrière lekt en dat gadolinium gevonden kan worden in het oogvocht, dewelke de retinale betrekking van cSVD representeert. Gadolinium in traanvocht zou kunnen dienen als een alternatieve, goedkopere en snellere biomarker voor bloedhersenbarrière lekkage.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van CRUCIAL-VCI is om een surrogaat-MRI-marker voor microvasculaire dichtheid bij patiënten met VCI als gevolg van cSVD te bepalen en dit te relateren aan de ernst van de ziekte uitgedrukt als macrostructurele hersenschade en cognitieve functie.

De secundaire doelstellingen zijn: a) onderzoeken of microvasculaire rarefactie een specifiek kenmerk is van cSVD en niet alleen een verouderingsverschijnsel, door VCI-patiënten en gezonde controles te vergelijken; b) om de relatie tussen cerebrale microvasculaire functie en (i) rarefactie in het hart en (ii) microvasculaire dichtheid in het oog en sublinguaal weefsel te bepalen; c) het identificeren en karakteriseren van mi-RNA's gerelateerd aan rarefactie van circulerende endotheliale microvesikels en de correlatie met cerebrale microvasculaire functie en structurele MRI-markers.

Onderzoeksopzet

CRUCIAL-VCI is een mono-centrum observationele studie.

Inschatting van belasting en risico

De studie vereist voor VCI patiënten tweemaal een dagdeel (ongeveer 3 uur) bezoek aan het ziekenhuis en voor de controles een eenmalig bezoek van ongeveer 3 uur. De duur van de MRI om alle sequenties te verkrijgen is ongeveer twee uur voor VCI en anderhalf uur voor controles. Veneuze injectie van gadobutrol-contrastmiddel kan een allergische reactie veroorzaken, hoewel dit zeer zeldzaam is. De totale dosis gadobutrol bij de controles is 0,2 mmol / kg en in VCI 0,3 mmol / kg. Deze laatste totale dosis wordt verdeeld over 2 dagen: eerste dag 0,2 mmol/kg en tweede dag 0,1 mmol/kg. In geen geval wordt de maximale dagdosis van 0,3 mmol/kg overschreden. Bloedmonsters worden afgenomen door veneuze punctie. Dit kan in sommige gevallen leiden tot een cutaan hematoom. Cognitieve testen kunnen vermoeiend zijn. Door de afname van traanvocht kunnen de ogen tijdelijk droog aanvoelen (een paar minuten tot uren).

Alleen VCI-patiënten: ECG, echocardiografie, sublinguale Glycocheck zijn niet-invasief en pijnloos. OCT angiografie van het oog vereist toediening van mydriatische oogdruppels voor verwijding van de pupil. Dit resulteert in een wazig zicht dat tot twee uur aanhoudt. Mensen mogen in deze periode niet rijden. Een onderdeel van de cardiale MRI is een adenosine stress test. Het is deelnemers niet toegestaan **koffie of cafeïne houdende frisdranken te drinken in de voorafgaande 12 uur. Injectie van adenosine simuleert een conditie. Toediening van adenosine gaat vaak gepaard met sensaties van benauwdheid, kortademigheid en / of tachycardie. Deze sensaties zijn onschadelijk maar kunnen ongemakkelijk aanvoelen. Als een persoon het te ongemakkelijk vindt, zullen we de infusie onmiddellijk stoppen en de sensaties zullen kort daarna verdwijnen ($T * < 10$ sec). Over het algemeen wordt de adenosine stress test goed verdragen en duurt deze slechts 4 minuten. Het is een bekende test in de klinische praktijk. Ernstige bijwerkingen zoals ernstige bradycardie (trage

hartslag) zijn zeldzaam en deelnemers worden continu gemonitord.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeijelaan 25
Maastricht 6229HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debeijelaan 25
Maastricht 6229HX
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)

Inclusie criteria voor VCI:

- VCI gedefinieerd als:
 - het bezoeken van de polikliniek neurologie of een gheugenpoli
 - cognitieve klachten

- aanwezigheid van een cognitieve stoornis: MoCA kleiner dan 26 of een beperking in ten minste 1 cognitief domein bij neuropsychologisch onderzoek
- imaging kenmerken van cSVD: uitgebreide witte stof letsels op CT of beginnende confluerende witte stof letsels op MRI (Fazekas score > 2) of multiële puntvormige witte stof letsels op MRI in combinatie met lacunaire herseninfarcten en/of microbloedingen
- 18 jaar of ouder
- In staat MRI te ondergaan
- Vermogen om schriftelijk toestemming te geven
- een dementie rating score van kleiner of gelijk aan 1.0

Inclusie criteria voor patiënten met een verhoogd risico op VCI:

- Symptomatische cSVD, gedefinieerd als:
 - o Een voorgeschiedenis van een klinisch doorgemaakt lacunair infarct met overeenkomend met een zichtbare afwijking op CT of MRI (inclusie > 3 maanden na ontstaan van het herseninfarct om acute herseninfarct effecten te voorkomen)
 - o Bijkomende imaging kenmerken van cSVD:
 - * uitgebreide leukoariosis op CT, of
 - * (beginnende) confluerende witte stof afwijkingen op MRI (Fazekas score ≥ 2),
 - or
 - * Lacunair herseninfarct én meerdere punctiforme witte stof afwijkingen (Fazekas score 1) of microbloedingen op MRI.
- 18 jaar of ouder
- In staat om MRI te ondergaan
- In staat om schriftelijke toestemming te geven

Voor controles geldt:

- het bezoeken van de polikliniek Neurologie
- vanwege een aandoening van het perifere zenuwstelsel zoals een chronische polyneuropathie, ulnaropathie of carpaal tunnel syndroom
- ontbreken van cognitieve klachten en/of verschijnselen
- ouder dan 18 jaar
- mogelijkheid tot het ondergaan van een MRI van de hersenen
- vermogen om schriftelijk toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor VCI en controle personen

- Niet voldoen aan de inclusie criteria
- Onwil of het onvermogen om schriftelijke toestemming te geven
- wilsonbekwaam (of gerede twijfel aan wilsbekwaamheid) tot het geven van toestemming
- Contra-indicaties voor MRI scan: pacemaker, metalen in het lichaam,

claustrofobie, zwangerschap, neurostimulator of andere soorten geïmpanteerde hulpmiddelen incl insuline pomp.

- Contra-indicaties voor toediening van gadolinium contrast tijdens de MRI scan waaronder gekende allergie voor gadolium of ernstige functiestoornis van de nier (eGFR < 30 ml/min)
- Andere neurologische of psychiatrische aandoeningen die de hersenen aantasten en interfereren met de studie opzet waaronder multiple sclerose, ziekte van Parkinson, alcohol/drugs misbruik, corticaal herseninfarct, ernstig traumatisch hersenletsel, hersentumoren.

Bijkomende exclusie criteria cardiale MRI (geldt alleen voor VCI patienten):

- asthma/COPD
- traag hart ritme (minder dan 50 slagen per minuut)
- tweede en derde graads AV blok
- sick sinus syndroom
- verlengd QT-interval
- hypotensie (systole lager dan 90 mmHg)
- decompensatio cordis

Exclusie criterium alleen voor fundus foto's (VCI groep)

- epilepsie

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	03-12-2020
Aantal proefpersonen:	115
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2024

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

Ander register
CCMO

ID

ISRCTN
NL72696.068.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-10-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely