

Micro- en macrovasculaire parameters ter voorspelling van laat optredende cerebrale ischemie na een subarachnoïdale bloeding

Gepubliceerd: 22-11-2021 Laatste bijgewerkt: 13-06-2024

Primaire uitkomstmaat (FASE 1: haalbaarheidsstudie): - Bepalen of metingen van glycocalyx en andere microvasculaire parameters met behulp van SDF-beeldvorming (op het bindvlies en sublinguaal) haalbaar zijn bij aSAB-patiënten gedurende een periode...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54212

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MICRO- EN MACROVASCULAIRE PARAMETERS IN LAAT OPTREDENDE CEREBRALE ISCHEMIE

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Vasculaire hemorragische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Laat optredende ischemische neurologische uitval Secundaire cerebrale ischemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: glyocalyx, laat optredende cerebrale ischemie, neuroinflammatie, subarachnoïdale bloeding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Haalbaarheid van:

1. Sublinguale en conjunctivale glyocalyxmetingen met behulp van

SDF-beeldvorming, gemeten met behulp van de volgende parameters:

- Succespercentage van metingen (aantal geslaagde metingen / aantal vereiste metingen,%)
- Complicaties van metingen
- Communicatiesnelheid (tussen behandelend arts en onderzoeker (s), gemeten als tijd vanaf opname en vanaf eerste tekenen van LCI tot meting)
- Patiëntspecifieke obstakels (bijv. frontaal syndroom, intubatie, complicaties / bijwerkingen) zullen zorgvuldig worden gerapporteerd
- Software (technische problemen) en aan personeel gerelateerde obstakels (onbeschikbaarheid van de onderzoeker tijdens LCI) gemeten als frequentie van gebeurtenissen of onbeschikbaarheid.
- Globale waargenomen ervaring van de patiënt met de SDF-metingen, als de patiënten volledig bij bewustzijn (5-punts Likert-scale: ik kon de meting goed verdragen: helemaal niet mee eens, niet mee eens, neutraal, mee eens, helemaal mee eens)

2. Bepalen van patronen van Doppler-signaalmorfologie bij aSAH- en

DCI-patiënten

- Doppler-signaalgolfvormen (genormaliseerd met betrekking tot tijd (ms) en snelheid (cm / s))

Secundaire uitkomstmaten

Glycocalyx-variabiliteit met behulp van:

- SDF-beeldvorming die de glycocalyx-dikte meet afgeleid van de kolombreedte van rode bloedcellen (RBCC, in μm) en de totale geperfuseerde diameter (D_{perf} , in μm), uitgedrukt in Perfused Boundary Region (PBR, in μm)
- Plasmamarkers van glycocalyx-afbraak (ng / L)

Neuroinflammatie:

- Meting van pro-inflammatoire cytokinen in bloed, traanvocht en liquor, en relatie met glycocalyx afbraak.

Macrovasculaire parameters

- Bloedstroomsnelheid uitgedrukt in cm / s.
- Doppler-signaalgolfvormkarakteristieken (genormaliseerd met betrekking tot tijd (s) en snelheid (cm / s)).

Microvasculaire parameters verkregen uit SDF-beeldvorming inclusief

vaatdichtheid (aantal microvaatjes per mm^2), vatvolume (mm^3), vatstroom (cm / s) en capillaire rekruteringsnelheid bij aSAH-patiënten (%).

Resultaten van microvasculaire (van SDF-beeldvorming en plasmamarkers) en macrovasculaire parameters (TCD-metingen) zullen worden gerelateerd aan:

- mNHISS, WFNS, GCS
- Chirurgische behandeling (endovasculair, neurochirurgisch, geen behandeling)
- Aneurysmatype, locatie en grootte (van CTA / DSA)
- SAH-classificatie: WFNS (klinisch) en Fisher-classificatie (radiologisch)
- HbA1c bij opname en glucose bij elke meting
- Functionele uitkomst zes weken en zes maanden na ictus met behulp van de mRS
- Kwaliteit van leven zes weken en zes maanden na ictus met behulp van de EQ-5D-5L vragenlijst
- Sterfte zes weken en zes maanden na ictus

Overige onderzoeksparameters: Algemene demografische gegevens worden gerapporteerd: leeftijd, geslacht, gewicht en lengte (BMI), roken, bloeddruk, medicatie en complicaties tijdens opname (optreden van infecties zoals meningitis, longontsteking, hydrocefalus, endocrinologische aandoeningen). Deze gegevens worden routinematig verkregen uit het elektronische patiëntendossier en vereisen geen aanvullende metingen / handelingen. Deze parameters zijn mogelijke confounders die de glycolyxmetingen beïnvloeden en zullen worden opgenomen in logistieke regressies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een aneurysmale subarachnoïdale bloeding (aSAB) is een ernstige vorm van beroerte die in westerse landen ongeveer 7,2-10,5 per 100.000 personen per jaar treft, met een mortaliteit variërend tussen de 10 en 50%. Na een subarachnoidale bloeding zijn patiënten vatbaar voor ernstige complicaties zoals hydrocefalus, cardiopulmonale disfunctie, rebleeds en laat optredende cerebrale ischemie (LCI). LCI is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit, mortaliteit, langdurige ziekenhuisopname en neuropsychologische stoornissen bij aSAB-patiënten en treft 30% van alle aSAB-patiënten. LCI wordt gedefinieerd als het optreden van nieuwe focale neurologische uitval (zoals hemiparese, apraxie, afasie of neglect) en /of een daling van de EMV-score van twee of meer punten die minstens een uur aanhoudt en wordt vastgesteld na uitsluiting van andere oorzaken, zoals elektrolytenstoornissen, infectie of hydrocefalus. Onmiddellijke schade aan de hersenen na ictus, ook wel gedefinieerd als vroeg hersenletsel, zou een belangrijke rol spelen in het ontwikkelen van LCI. Hoewel de oorzaken van LCI niet volledig bekend zijn, wordt steeds duidelijker dat onderliggende mechanismen die bijdragen aan LCI multifactorieel zijn. Het is duidelijk geworden dat vaatspasmen eg. vernauwing van de hersenslagaders niet de uitsluitende oorzaken zijn van LCI. Recente onderzoeken naar LCI na een aSAB suggereren ook een multifactoriële etiologie van LCI waarbij veel microvasculaire afwijkingen betrokken zijn, waaronder microtrombose, neuro-inflammatie en neurovasculaire ontkoppeling. De glycocalyx, een gelachtige koolhydraatrijke laag aan de binnenzijde van het endotheel, zou betrokken kunnen zijn bij de pathofysiologie van LCI. De glycocalyx heeft een rol in regulatie van inflammatie, trombogenese en bij vasomotorische reacties door afgifte van stikstofmonoxide. Dit maakt dat de glycocalyx een mogelijke rol speelt in het ontwikkelen van LCI (mogelijk ook onder invloed van beschadiging door inflammatoire cytokinen).

Doel van het onderzoek

Primaire uitkomstmaat (FASE 1: haalbaarheidsstudie):

- Bepalen of metingen van glycocalyx en andere microvasculaire parameters met behulp van SDF-beeldvorming (op het bindvlies en sublinguaal) haalbaar zijn bij aSAB-patiënten gedurende een periode van 2 weken na ictus.
- Bepalen of er specifieke patronen zijn in de Doppler-signaalgolfvorm in hersenslagaders van aSAB-patiënten gedurende een periode van 2 weken na ictus.

Secundaire uitkomstmaten (FASE 2: correlatiestudie):

- Aantonen van microvasculaire parameters, waaronder glycocalyx-variabiliteit, vaatdichtheid, stroomsnelheid, capillaire rekrutering na aSAB tijdens een follow-upperiode van twee weken en beoordelen van mogelijke associatie met LCI.
- Metingen van inflammatoire cytokinen/enzymen in plasma en traanvocht en mogelijke associatie met glycocalyx schade
- Relatie bepalen tussen veranderingen van de sublinguale glycocalyx en veranderingen van de conjunctivale glycocalyx met behulp van SDF-beeldvorming.
- Bepalen of veranderingen van de Doppler-golfvorm verkregen met TCD geassocieerd zijn met glycocalyx-veranderingen.

- Bepalen of veranderingen van de Doppler-golfvorm verkregen met TCD geassocieerd zijn met LCI.
- Bepalen of glyocalyx-variabiliteit gemeten met SDF-beeldvorming geassocieerd is met gemeten plasmamarkers van glyocalyx-schade.
- Bepalen of microvasculaire / macrovasculaire parameters gerelateerd zijn aan:
- Bevindingen op de initiële CT-cerebrum geclassificeerd met behulp van de modified Fisher-score
- De behandeling (endovasculaire of neurochirurgische behandeling)
- Type, grootte en locatie van het aneurysma
- Vaststellen van mogelijke relaties tussen microvasculaire / macrovasculaire parameters en klinische uitkomsten:
- Beoordelen van een mogelijke relatie tussen microvasculaire / macrovasculaire parameters en functionele uitkomst uitgedrukt met de gemodificeerde Rankin Score (mRS) score zes weken en zes maanden na ictus.
- Beoordelen van een mogelijke relatie tussen microvasculaire / macrovasculaire parameters en kwaliteit van leven uitgedrukt met het EuroQol-5D-5-Level (EQ-5D-5L) zes weken en zes maanden na ictus.
- Beoordelen van een mogelijke relatie tussen microvasculaire / macrovasculaire parameters en mortaliteit zes weken en zes maanden na ictus.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een single-center prospectieve observationele haalbaarheids- (FASE 1) en correlatie- (FASE 2) studie, die naar verwachting 24 maanden zal duren.

Volwassen patiënten opgenomen in het MUMC + ziekenhuis met een door CTA of DSA bevestigde aneurysmatische SAB zullen worden beoordeeld op geschiktheid voor deelname aan dit onderzoek. Het MUMC+ ziekenhuis is het enige regionale tertiaire zorgcentrum gespecialiseerd in de behandeling van intracraniële aneurysmata en worden alle aSAB patiënten van de regio derhalve naar het MUMC+ doorverwezen. Extra promotie van het onderzoek zal dus ook niet nodig zijn om patiënten te werven.

Klinische fase: Na weloverwogen toestemming en beoordeling van geschiktheid binnen 72 uur na ictus, kan een patiënt in dit onderzoek geïnccludeerd worden. Direct na opname zullen baseline-TCD-metingen van de grote intracerebrale slagaders worden uitgevoerd. Op de zelfde manier zullen baseline metingen van de sublinguale en conjunctivale microvasculatuur, inclusief de glyocalyx, worden uitgevoerd met behulp van SDF-beeldvorming. Traanvocht en bloedmonsters zullen worden afgenomen om markers van glyocalyxverstoring en cytokinen/enzymen te meten. In patiënten met een externe ventrikel drain zal liquor worden afgenomen uit het reservoir van de drain. Al deze metingen/afnames vinden plaats aan bed van de patiënt. In dezelfde week van opname zullen twee aanvullende TCD-metingen, conjunctivale en sublinguale metingen, traanvocht collectie, liquor afname en bloedafnames plaatsvinden met

één of twee dagen ertussenin. Evenzo zullen in de tweede week driemaal TCD-metingen en SDF-beeldvorming worden uitgevoerd en zal driemaal per week bloed/traanvocht worden afgenomen voor plasmamarkers/cytokinen en liquor. LCI komt meestal drie tot vier dagen na ictus voor, met een piek op dag zeven tot tien; daarom kunnen we met een follow-up van veertien dagen de meeste LCI-events vangen. Tijdens een LCI-periode (nieuwe focale neurologische uitval en/of afname van EMV-score > 2 na uitsluiting van andere oorzaken), worden SDF-beeldvorming, TCD-metingen, liquor afnames (indien mogelijk), traanvocht collectie, en bloedmonsters voor plasmamarkers dagelijks uitgevoerd totdat LCI verdwenen is. De metingen worden zo snel mogelijk en binnen 24 uur na de eerste symptomen uitgevoerd, zolang de symptomen nog aanwezig zijn. Daarna worden alle metingen drie keer per week volgens standaard schema uitgevoerd.

Meting van de glycocalyx met behulp van SDF-beeldvorming duurt maximaal ongeveer vijf minuten per locatie. Uit onze ervaring worden deze metingen goed door patiënten verdragen; dit wordt ook bevestigd door verschillende studies die deze techniek gebruiken voor zowel de sublinguale als de conjunctivale microcirculatie. Aan het einde van elke week zal patiënten ervaring van de conjunctivale en sublinguale metingen worden gerapporteerd met behulp van een Likert-scale (als de patiënt bij bewustzijn is). Metingen zullen worden uitgevoerd in de vroege ochtend voor het ontbijt na een periode van minimaal zes uur vasten om de effecten van glucose op de glycocalyx te beperken. Traanvocht collectie is een minimale invasieve, pijnloze procedure, welke niet langer dan 5 minuten duurt.

TCD-metingen duren maximaal 15 minuten per meting en hebben geen bijwerkingen. Metingen zijn pijnloos en worden aan bed uitgevoerd. Liquor zal uitsluitend afgenomen worden in patiënten met een externe ventrikel drain. Ten slotte is bloed afnemen een routine procedure bij aSAB-patiënten en duurt ongeveer 1 minuut.

Poliklinische follow-up fase: om de relatie tussen microvasculaire parameters en klinische uitkomsten te beoordelen, zullen twee beoordelingsinstrumenten gebruikt worden tijdens de gebruikelijke poliklinische follow-upmomenten, namelijk zes weken en zes maanden na ictus. Ten eerste zal de functionele uitkomst gemeten worden met de modified Rankin score (mRS). De mRS onderzoekt mobiliteit, autonomie, activiteiten en symptomen van patiënten na een aSAB. De mRS wordt uitgedrukt met behulp van een ordinale zevenpunt schaal, waarbij 0 staat voor geen restverschijnselen, 5 ernstige invaliditeit en 6 overlijden. De mRS maakt deel uit van de landelijke kwaliteitsregistratie van aSAB-patiënten (QRNS) en maakt daarmee deel uit van de standaard patiëntenzorg. Ten tweede zal de kwaliteit van leven worden gemeten met behulp van de EQ-5D-5L-vragenlijst, die mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn, ongemak en angst of depressie onderzoekt. Het interview en de vragenlijst duren ongeveer 10 - 15 minuten. Indien een patiënt het gesprek niet kan voeren of de vragenlijst niet zelf kan invullen, zal de vertegenwoordiger hierbij helpen. In dit geval is het de bedoeling dat de gegeven antwoorden de mening of ervaring van de patiënt

weerspiegelen.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie betekent dat patiënten aan een aantal verschillende soorten metingen zullen worden onderworpen om de aard van de micro- en macrovasculaire veranderingen na een aSAH beter te begrijpen.

De glyocalyx-metingen met SDF-camera zijn veilige, snelle, bed-side en minimaal invasieve metingen die niet meer dan 5 minuten per meting duren. Het door de camera uitgezonden LED-licht is niet schadelijk voor de weefsels die worden onderzocht (sublinguale en conjunctivale weefsels). Patiënten kunnen enigszins ongemak ervaren bij conjunctivale metingen als gevolg van de plaatsing van de sonde op het bindvlies, maar dit mag bij een goede uitvoering geen schade aan het hoornvlies veroorzaken. Patiënten hebben minimaal 6 metingen per weefsel van interesse (suglinguaal en conjunctivaal), meer als ze LCI ontwikkelen.

Traanvocht collectie is een eenvoudige, veilige en pijnloze handeling die goed wordt verdragen door patiënten. Het strookje filterpapier kan kortdurend droge ogen veroorzaken, maar dit is voorbijgaand van aard.

TCD's zijn routine bed-side diagnostische metingen bij aSAB-patiënten en vormen daarom geen extra belasting voor de patiënt. Deze metingen zijn veilig, pijnloos en duren tot 25 minuten per meting. Evenzo zullen deze metingen minstens 6 keer worden gedaan, meer in aanwezigheid van LCI.

Bloedmonsters zijn gemakkelijk te verkrijgen bij aSAB-patiënten gezien de behandeling die ze al krijgen (alle patiënten met een aSAB worden gedurende drie weken in het ziekenhuis opgenomen en krijgen intraveneuze therapie). We beschouwen 5-10 ml bloed per monster als een marginale hoeveelheid bloed. Patiënten hoeven niet voor elk bloedmonster te worden geprikt aangezien bloed uit hun veneuze lijn zal worden afgenomen, waardoor schade en ongemak worden beperkt.

Liquor afname is eenvoudig, snel en zonder risico's. Hier merkt de patiënt niks van. Afname gebeurt via het reservoir van de externe liquor drain waar liquor opgevangen wordt.

Ten slotte zal het invullen van een formulier over kwaliteit van leven zes weken en zes maanden na ictus (EQ-5D-5L vragenlijst) worden ingevuld tijdens de routine polikliniekbezoeken. Deze vragenlijst is eenvoudig in te vullen en duurt niet langer dan 10 minuten. Vragen zijn duidelijk en to the point, daarom is geen bepaald niveau van scherpte / intellect vereist.

Deze metingen zullen ons waardevolle informatie opleveren over een ziekte die tot op de dag van vandaag niet goed wordt begrepen en die leidt tot verhoogde

sterfte onder mensen van middelbare leeftijd. Wij zijn van mening dat het voordeel van de verkregen gegevens opweegt tegen de belasting voor de patiënt, aangezien de resultaten van deze metingen ons nieuwe tools kunnen opleveren om LCI beter te voorspellen en daarmee de door LCI veroorzaakte schade voor de patiënt te beperken.

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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Patiënt met gediagnosticeerde subarachnoïdale bloeding op basis van een geruptureerd aneurysma door behandelend neuroloog/neurochirurg met behulp van CTA/DSA
- Inclusie binnen 72u na ictus (om de glycolalyx te beoordelen voor het ontwikkelen van LCI)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- < 18 jaar
- dreigend overlijden binnen 24 uur
- andere oorzaken van SAB zoals een arterioveneuze malformatie of trauma
- taalbarrière (spreekt geen Engels, Frans of Nederlands)
- infecties of traumas aan de ogen of in de mond
- geen adequate botvenster voor transcraniële Doppler (TCD) metingen

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: 17-01-2023

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-06-2024
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	ID
CCMO	NL76189.068.21