

Lymphomics: het verbeteren van de kennis van de anatomie van het lymfesysteem en de richting en snelheid van de lymfestroom.

Gepubliceerd: 05-01-2022 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het verbeteren van de kennis en begrip van de (patho)fysiologie van stoornissen in het lymfesysteem.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Milt-, lymfestelsel- en reticulo-endotheliaalaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54295

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lymphomics: het verbeteren van de kennis van het lymfesysteem

Aandoening

- Milt-, lymfestelsel- en reticulo-endotheliaalaandoeningen
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Stoornis in de lymfestroming

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anatomie, Lymfeflow, Lymfesysteem

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste variabele:

Anatomische metingen van de ductus thoracicus en de de cisterna chyli (verkregen in het coronale vlak van de MR-sequentie die deze structuren het beste weergeeft). Metingen bestaan uit de maximale diameter van de ductus thoracicus en de diameter op het niveau van het diafragma en de breedte en lengte van de cysterna chyli. Lymfeflow zal bepaald worden door de snelheid te berekenen in cm/min. Dit zal berekend worden voor de ductus thoracicus en de retroperitoneale lymfevaten. De locatie en doorgankelijkheid van de inmonding van de ductus thoracicus in het veneuze systeem zullen beoordeeld worden middels echografie met contrast.

Andere variabelen:

Patientkarakteristieken zoals: leeftijd, geslacht, gewicht. Vanwege het substantiële effect van voeding (vooral vetrijke voeding) op de lymfeflow, zullen tijd sinds laatste maaltijd, aantal calorieën en percentage vet van de laatste maaltijd bijgehouden en geanalyseerd worden.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De lymfe is deel van het vocht dat zich bevindt in het interstitium. Het circuleert via de lymfevaten en is verbonden met het veneuze systeem, in het bijzonder met de venae subclavia. Lymfe bevat lymfocyten en heeft een rol in het immuunsysteem. Lymfe vanuit de lever en de darmen heet chylus en bevat een grote hoeveelheid triglyceriden en peptiden en dit heeft een belangrijke rol in het voeden van het lichaam. De kennis van de lymfe is beperkt. Het lymfesysteem, bestaande uit vaten en klieren, lijkt de afgelopen decennia verwaarloosd te zijn. Kennis van de embryologie, etiologie en anatomie en tevens kennis van de functie van het lymfestelsel en etiopathogenese van lymfatische aandoeningen is grotendeels onbekend en veel moet nog ontdekt worden. Dit geldt vooral voor de (patho)fysiologie van de lymfestroming in de centrale lymfevaten.

Primair oedeem van een extremiteit, ascites, chylothorax of lekkage van lymfe of chylus kan (zeer) belemmerend zijn voor een normale ontwikkeling, dagelijkse activiteiten en kwaliteit van leven. De oorzaak kan gevonden worden in een congenitale anatomische of verworven stoornis in het lymfesysteem. De types kunnen worden ingedeeld in oorzaak (congenitaal of verworven) of locatie (centraal of perifeer). In foetussen kan een centrale stoornis in de lymfestroming resulteren in foetale hydrops en dodelijk zijn. Centrale stoornissen in de lymfestroming kunnen ontstaan na retroperitoneale of mediastinale aandoeningen en/of operatief ingrijpen, vanwege uitgebreide verwijdering van lymfeklieren of beschadiging van de ductus thoracicus. Wanneer de lymfe niet kan uitmonden in de vena subclavia, kan het gaan lekken in een meer stroomopwaartse richting, zoals bij een chylothorax, chyleuze ascites, lymfoedeem en zelfs lekkage van chylus in het scrotum of de vagina. Perifere stoornissen in de lymfestroming kunnen resulteren in oedeem van een extremiteit, met wederom een congenitale (primaire) of postoperatieve (vaak na een lymfadenectomie vanwege oncologische redenen) oorzaak. Het is onbekend hoeveel mensen belast zijn met een stoornis in de lymfestroming, veel van deze patiënten hebben namelijk niet herkende symptomen en blijven zonder diagnose. Dit geldt vooral voor patiënten met congenitale centrale stoornissen in de lymfestroming. Patiënten met het Noonan syndroom kunnen bijvoorbeeld last hebben van abdominale zwelling en een eiwittekort zonder klachten en zonder kennis van de onderliggende pathologie, namelijk protein-losing enteropathy veroorzaakt door retrograde flow van chylus in de darmen. Tevens bestaat de mogelijkheid dat patiënten met de diagnose primair lymfoedeem (wat een onduidelijke oorzaak impliceert) een anatomische of functionele afwijking hebben van de lymfevaten, die nog niet herkent is als de oorzaak van de stoornis in de lymfestroming. Sommige patiënten met een cardiale afwijking genaamd Fontan circulatie hebben ascites en protein-losing enteropathy, anderen niet. Het is onbekend wat het oorzakelijke mechanisme is. Momenteel is er geen protocol voor het diagnosticeren van stoornissen in de lymfestroming. In veel

gevallen is de diagnose gebaseerd op de symptomen en niet op de onderliggende afwijking van het lymfesysteem. Er zijn testen voor de lymfestroming, zoals lymfescintigrafie, maar dit heeft een zeer lage spatiele en temporele resolutie. Sommige centra gebruiken MR T2 beelden, waar de lymfe wordt afgebeeld, maar niet de flow. Recentelijk is de dynamische MR lymfangiografie (DMRL) met intranodaal contrast geïntroduceerd in het Radboudumc, gebaseerd op de scan bedacht in Philadelphia. Middels deze DMRL scan wordt de flow in de centrale lymfebanen gevisualiseerd, om zo anatomische afwijkingen en afwijkingen in de flow te diagnosticeren. Deze dynamische beeldvorming is de poort naar het verbeteren van therapie, zoals minimaal invasieve embolisatie van lekkages. Echter, de DMRL is nog niet gevalideerd en het is nog niet onderzocht wat de toegevoegde waarde is in vergelijking met conservatieve of non-invasieve testen. De diagnose wordt gebaseerd op symptomen en niet op de onderliggende oorzaak, waardoor de therapie gefocust is op het verminderen van symptomen en niet op het verhelpen van de oorzaak. Voor primair lymfoedeem, de huidige therapie is zwachtelen; de waarschijnlijke oorzaak zit echter in de abnormale retrograde lymfestroming en afwijkende lymfevaten. De huidige therapie voor chylothorax is drainage, maar of de oorzaak een lek in de ductus thoracicus is, wordt maar zelden onderzocht/behandeld. Het is belangrijk om meer kennis te vergaren over de pathofysiologie om daarmee de therapie te verbeteren.

Middels deze studie worden meerdere aspecten van het lymfesysteem onderzocht, zoals beschreven in de doelstellingen. Het doel van deze studie is om patiënten te helpen met stoornissen in de lymfestroming. Vanwege het gebrek aan actueel onderzoek, kan dit pas bereikt worden door eerst de anatomie van het lymfesysteem en de lymfestroming in kaart te brengen bij gezonde vrijwilligers, zodat daarna afwijkingen beter herkend en eventueel behandeld kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Het verbeteren van de kennis en begrip van de (patho)fysiologie van stoornissen in het lymfesysteem.

Onderzoeksopzet

Prospectieve collectie van data van de dynamische MRI lymfangiografie in het Radboudumc (single center). De anatomie van het centrale lymfesysteem zal geanalyseerd worden. De MRI lymfangiografie scans zullen worden beoordeeld op de breedte van de ductus thoracicus en de locatie waar deze dus vena subclavia ingaat. Daarbij zal de lymfeflow gemeten worden op de MR scans na intranodale contrasttoediening. Daarbij zal de locatie en doorgankelijkheid van de inmonding van de ductus thoracicus in het veneuze systeem beoordeeld worden middels echografie met contrast.

Inschatting van belasting en risico

Participatie plaats het subject onder minimaal risico. De voordelen t.a.v. de gezondheid van het subject zijn niet aanwezig, de financiële vergoeding is het enige voordeel. Tijdens de procedure zal er bilateraal een klein naaldje worden geplaatst in een lymfeklier in de lies, met het minimale risico op een bloeding en/of infectie, zoals bij elke andere minimaal invasieve procedure. De contrastmiddelen die gebruikt zullen worden (MR en echo) dragen zeer minimale risico's met zich mee op allergische reacties. Het gehele onderzoek zal ongeveer 2 uur duren. In het Radboudumc is dit onderzoek al ongeveer 150 keer uitgevoerd, zonder complicaties.

Tijdens dit onderzoek kunnen er toevallige bevindingen gedaan worden, die niet relevant zijn voor dit onderzoek, maar mogelijk wel voor het subject. Wanneer dit een relevante bevinding is voor de gezondheid van het subject, wordt de huisarts ingelicht door de studiecoördinator. Het subject zal hier voorafgaand al mee instemmen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- minimaal 18 jaar (alle geslachten)
- bereidwillig en in staat om een MRI scan te ondergaan in het Radboudumc
- ondertekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ongeschikt voor de MRI (metaal in het lichaam, claustrofobie)
- zwangerschap
- nierproblemen
- levercirrose
- cardiovasculaire aandoeningen
- medicatiegebruik

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 07-04-2023

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Gadoteerzuur + zwavelhexafluoridemicroluchtbellen
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL76213.091.21