

Klinisch-pathologische MRI en liquor correlaties naar ijzerstapelingen, neurodegeneratie en neuro-inflammatie in de ziekte van Huntington.

Gepubliceerd: 12-08-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

1. Het kwantificeren van ijzer in de hersenen met behulp van QSM op een hoog-veld (7T) MRI scanner, in deelnemers met HD vergeleken met gezonde deelnemers (case-controle design). 2. De QSM resultaten te linken aan specifieke en bekende liquor markers...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54707

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MRI en liquor pathologische correlaties in de ziekte van Huntington

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Ziekte van Huntington

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZONMW grant,EHDN;LUMC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ijzer, Liquor, MRI, Neuroinflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn striatale en corticale ijzer metingen met behulp van QSM in combinatie met liquor markers voor ijzer, neuroinflammatie en neurodegeneratie, in een Huntington populatie, in vergelijking tot gezonde controle deelnemers.

Secundaire uitkomstmaten

- Uitkomsten van klinische (neurologische en psychologische) en genetische testen en de correlatie met de ijzermetingen.
- Neuroinflammatie metabolieten, levels en karakteristieken, gemeten met (DW-)MRS in combinatie met ijzer metingen, gemeten met QSM en neuroinflammatie biomarkers in liquor, in een Huntington populatie, in vergelijking tot gezonde controle deelnemers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Huntington is een zeldzame, autosomaal dominant erfelijke aandoening. De neurodegeneratieve ziekte is progressief en wordt veroorzaakt door een expansie van de CAG-repeat in exon 1 van het Huntington gen dat op chromosoom 4 ligt. De gemiddelde leeftijd waarop de eerste ziekteverschijnselen zich openbaren ligt tussen de 30-50 jaar. Meest kenmerkend voor de ziekte van Huntington zijn ongewilde bewegingen (chorea) en verstarring of verstijving (dystonie). Daarnaast leidt de ziekte tot verstandelijke achteruitgang en psychische veranderingen.

Neurodegeneratie is een direct gevolg van de CAG-repeat expansie; Intracellulaire aggregatie van het gemuteerde Huntingtin eiwit leidt tot disfunctioneren en verlies van de zogenoemde *medium spiny neurons*. Naast neurodegeneratie, lijken ook ijzerstapelingen en neuro-inflammatie een significante rol te spelen in de ziekte van Huntington. Door de invloed van ijzer op T2*-gewogen MRI beelden is MRI een veel gebruikte techniek om ijzer te visualiseren in de hersenen. Voorgaande studies hebben met behulp van MRI verhoogde ijzer concentraties gemeten in de hersenen van Huntington patiënten. Door technische beperkingen van deze MRI technieken is ijzer op een minder gevoelige en specifieke manier gemeten. Een techniek die deze beperkingen niet heeft is quantitative susceptibility mapping (QSM); dit is een nieuwe MRI techniek die een directe maat geeft voor susceptibiliteits veranderingen wat dient als proxy voor ijzer stapelingen in de hersenen.

Ondanks de hoge correlatie tussen QSM en ijzer concentraties gemeten in post mortem hersen weefsel, heeft nog geen enkele studie QSM gerelateerd aan een directe maat voor ijzer in vivo zoals ijzer concentraties in liquor. Bovendien suggereren studies in verschillende neurodegeneratieve ziektes een link tussen ijzer en neuroinflammatie via ijzer stapelingen in microglia, de immuun cellen van het brein. Gedacht wordt daarom dat een toegenomen hoeveelheid ijzer gemeten met MRI voornamelijk verklaard wordt door ijzer stapelingen in microglia. Toch heeft nog geen enkele MRI studie dit aangetoond, ook niet in de ziekte van Huntington. Daarnaast kunnen we het mechanisme neuro-inflammatie tegenwoordig ook bekijken middels MRI-scans van de hersenen, door middel van (Diffusion Weighted)-Magnetic Resonance Spectroscopy (DW-MRS). Hiermee kunnen metabolieten worden gemeten die specifiek zijn voor microglia, oftewel betrokken zijn bij neuroinflammatie.

Gezien zowel ijzer als neuroinflammatie een belangrijke rol lijken te spelen in de ziekte van Huntington, is ijzer gemeten met QSM een mogelijke marker voor ziekte ernst en progressie in Huntington patiënten.

Doel van het onderzoek

1. Het kwantificeren van ijzer in de hersenen met behulp van QSM op een hoog-veld (7T) MRI scanner, in deelnemers met HD vergeleken met gezonde deelnemers (case-controle design).
2. De QSM resultaten te linken aan specifieke en bekende liquor markers voor ijzer, neuroinflammatie en neurodegeneratie.
3. Het kwantificeren van levels en karakteristieken van neuroinflammatie metabolieten, gemeten met (Diffusion Weighted-)Magnetic Resonance Spectroscopy ((DW-)MRS).
4. De QSM resultaten te linken aan neuroinflammatie metabolites, middels (DW)-MRS..
5. De relatie tussen ijzer gemeten met QSM en klinische en genetische Huntington maten, gemeten met gevalideerde onderzoeken, schalen en testen. Om te beoordelen over het een biomarkers is voor ziekte status, ziekte progressie

en mogelijkheid om ziekteverloop te voorspellen.

6 Het vervolgen van bovenstaande markers, met behulp van MRI en liquor, twee jaar na baseline, om te concluderen of ze veranderen met ziekte progressie en leeftijd. Dit is belangrijk omdat een ideale biomarker zou moeten veranderen gedurende ziekte progressie.

Onderzoeksopzet

De studie betreft een observationeel cross-sectionele en longitudinale studie in een cohort bestaande Huntington patiënten en geslacht/leeftijd gelijke controles. De studie wordt uitgevoerd in het LUMC. Het cross-sectionele deel van de studie zal bestaan uit twee dagen voor elke deelnemer. Tijdens deze twee dagen zal een 7T MRI gemaakt worden (duur maximaal 60 minuten), verschillende neuropsychologische testen afgenomen worden (45-60 minuten), hersenvloeistof middels een lumbaal punctie en bloed afgenomen worden. Eén jaar later zullen deelnemers worden uitgenodigd voor een vervolg van de klinische maten: neuropsychologisch onderzoek, neurologisch onderzoek. Dit zal maximaal 2 uur duren en kan worden gecombineerd met een andere reden voor bezoek aan het LUMC, zoals het Enroll-onderzoek of controle bij de neuroloog. Twee jaar na baseline worden deelnemers opnieuw uitgenodigd voor een uitgebreidere onderzoek waarin dezelfde onderzoeken worden verricht als tijdens baseline: 7T MRI (duur maximaal 60 minuten), verschillende neuropsychologische testen (45-60 minuten), lumbaalpunctie voor afname hersenvloeistof en bloed afname. Dit zal wederom worden verspreid over twee dagen. Drie jaar na baseline worden deelnemers opnieuw uitgenodigd voor een vervolg van de klinische maten: neuropsychologisch onderzoek, neurologisch onderzoek. Dit zal wederom maximaal 2 uur duren.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een niet-therapeutische groep gerelateerde studie. De studie bestaat uit een 7T MRI scan waarvan geen gezondheidsrisico's bekend zijn. Ook zal een lumbaal punctie gedaan worden om liquor af te nemen. Als de proefpersoon in de juiste positie ligt is de lumbaal punctie een minimale belasting. Om de risico's voor zo wel de 7T MRI als de lumbaal punctie te minimaliseren zullen contra-indicaties zorgvuldig gecontroleerd worden. Om de belasting te minimaliseren wordt gebruik gemaakt van korte protocollen en pauzes tussen de verschillende handelingen.

Er is internationaal al veel onderzoek gedaan naar de veiligheid van 7 Tesla MRI en eventuele bijwerkingen. In andere landen wordt al sinds eind jaren 90 gewerkt met even sterke of sterkere magneetvelden. Behoudens duizeligheid of misselijkheid toonde de onderzoeken geen bijwerkingen. Voor meer productinformatie verwijs ik u graag naar de investigational Medical Device Dossier (IMDD).

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Mannen en vrouwen ouder dan 18 jaar; Geen MRI contra-indicaties; Individuen met een diagnose HD waarvan de genetische test een CAG repeat lengte minimaal 36 is; Pre-manifest deelnemers waarvan de genetische test een CAG repeat lengte van minimaal 40 is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

MRI en lumbaal punctie contra-indicaties; Zwangerschap; Ernstige chorea;
Onbekwaamheid om de informatie van het protocol te begrijpen; Ernstige fysieke beperkingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-08-2021
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	MRI-scanner
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL69122.058.19