

HEALTH-2007-2..4.5-10: Het begrijpen en bestrijden van leeftijdsgebonden zwakte van spieren "MYOAGE".

Gepubliceerd: 31-05-2010 Laatst bijgewerkt: 28-09-2024

Het doel van het betreffende onderzoeksvoorstel is tweeledig:1) Fase 1. Het oprichten van een menselijke weefselbank , waaronder spierweefsel en bloed en bij een aantal personen ook huid en vetmateriaal. Samples zullen worden gedistribueerd over het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34394

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MYOAGE

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

leeftijds gerelateerde spierzwakte, Sarcopenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Myoage FP7 program HEALTH-2007-2.4.5-10

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Sarcopenie, Veroudering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

FASE I

Spierbiopten: Myoblastische proliferatieve capaciteit; spier histologie: aantal satelliet cellen, het aandeel van de verschillende soorten vezels en het volume van de vezels en het aantal kernen / vezels, verhouding tussen de vezels tot adipocyten;, eiwit / RNA / DNA-kenmerken

Percutane spier biopsie zal worden gebruikt om te vergelijken met spier-materiaal dat door open chirurgie is verkregen(indien vergelijkbaar).

Bloed: Hematologische metingen (Hb, MCV, leukocyten, trombocyten), cytokine assays, PBMC, LPS/Pam3Cys volbloed stimulatie assays, CRP, albumine, kreatinine, GH, IGF-1 en BMP-4, pro en anti inflammatoire cytokinen (IL-12, IFN γ , IL-6, TNF) Aantal B-cellen, T-cel subsets, monocysten en natural killer cellen. Naïve, geheugen en regulatoire T cel subsets.

Huid en vet biopsieën: proliferatieve capaciteit (vergelijking met myoblasten); huid histologie: aantal senescent cellen (in vergelijking met Myoblast cultures en spieren histologie), inflammatoire fenotype (vergelijking met bloed stimulatie en stimulatie van myoblasten), eiwit / RNA / DNA-kenmerken (vergelijking met spierweefsel).

Antropometrische metingen: Lengte, arm-spanwijdte, het gewicht en de tailleomtrek.

PHASE II

Bloed: hematologische metingen (Hb, MCV, leukocyten, trombocyten), cytokine assays, PBMC, LPS/Pam3Cys, whole blood stimulatie assays, CRP, albumine, kreatinine, calcium, vitamine D, GH, IGF-1 en BMP-4, pro- en anti inflammatoire cytokines (IL-12, IFN γ , IL-6, TNF) Aantal B-cellen, T-cel subsets, monocyten en natural killer cellen. Naïve, het geheugen en regulatoire T cel subsets; glucosetolerantie (mmol / L),

Vragenlijsten: QoL, heden en verleden onderwijs, werkgelegenheid en niveaus van lichamelijke activiteit, medische geschiedenis en de huidige medicatie. ADL afhankelijkheid

DEXA: Spiermassa / vetgehalte van de bovenste en onderste ledematen; botmineraaldichtheid

Longfunctie FEV1 (L / s), FEV (L), FEV1/FEV ratio (%), totale longcapaciteit (L), Tidal Volume (L)

Grijpkracht (Kg)

Globaal fysiek functioneren: grondreactiekracht (tijdens sprong), Timed-up and Go test, 40 meter looptest.

Balans: lichaamsswaartepuntverplaatsing (mm)

Kinematica (Accelerometrie / gyroscopie): hoeken met betrekking tot zwaartekrachtveld (graden), versnellingen in xy en z richtingen

LEEFTIJD: huid autofluorescentie (willekeurige eenheden)

MRI: ventrikel grootte, hoeveelheid witte stof laesies, hippocampus volume

Cognitieve functie: de snelheid van verwerking, leren en geheugen, executieve functie en aandacht

Quadriceps prestaties: Quadriceps kracht (N) op MVC (max. vrijwillige

contractie); stimulatie van huidige (mV) om 25% van MVC te bereiken, hoelang lukt het in stand houden van 50% MVC (s); m vastus lateralis pennatie hoek (graden).

Haptische robots: neuromechanische parameters rond de pols: viscositeit (Nms/rad), stijfheid (Nm/rad), reflexstijfheid (Nms/rad), short range stiffness (Nm/rad).

Spierbiopt m vastus lateralis: pro-en anti-inflammatoire cytokines, myblasts myotubes, satelliet-cellen mRNA niveau, post-translationele rijping en lokalisatie van myostatin, fiber grootte, het type vezel

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sarcopenie is een universeel, leeftijdsgelateerd verlies van spiermassa dat is geassocieerd met spierzwakte. Spierzwakte leidt tot progressief functieverlies en verlies van zelfstandigheid (Lauretani et al. 2003). Sarcopenie is ook geassocieerd met morbiditeit en mortaliteit (Rantanen et al. 2003, Ling et al. 2010). Het begin en mate van het leeftijdsgelateerd verlies van spiermassa en kracht zijn spieraafhankelijk en heterogeen en kan al optreden op het dertigste levensjaar en resulteren in 30-50% spiermassaverlies op het tachtigste levensjaar (Evans et al. 1997; Beenakker et al. submitted). Ondanks het klinisch belang is de pathofysiologie leidend tot sarcopenie niet goed begrepen. Omgevingsfactoren als te weinig beweging en slechte voeding dragen bij; andere oorzaken zijn mogelijk systemische veranderingen zoals verminderde productie van groeihormoon en verhoogde afgifte van ontstekingsgerelateerde cytokines (Morley et al. 2001). Op cellulair niveau, de leeftijdsgelateerde vermindering van spiermassa en functie is het resultaat van een verlies van spiervezels, in het bijzonder type II vezels (Lexell et al. 1995) als ook het verlies van dwarsdoorsnede van de overgebleven vezels (Vandervoort et al. 2002). Het aantal sublaminaire (CD 34+) satellietcellen en spiervezelprogenitorcellen, in staat tot zelfvernieuwing en

voldoende voor postnatale spiergroei en reparatieve en de proliferatieve capaciteit is invers gerelateerd aan leeftijd (Renault et al. 2000; Sajko et al. 2004; Widmer et al. 1995). Additionele factoren gerelateerd aan een verlies van spiermassa zijn een lager aanbod van voedingsstoffen door verminderde doorbloeding door atherosclerose als ook een verminderde efficiëntie van metabolisme en spierveranderingen door chronische inflammatie. Epidemiologische studies lieten een correlatie zien tussen hoge concentraties van ontstekingsgerelateerde cytokines (TNF- α and IL-6), lage concentratie van IGF-1, hoge mate van oxidatieve stress, verminderde mitochondriële functie en sarcopenie. Recent heeft onze groep laten zien dat een hoge natuurlijke productiecapaciteit van TNF- α voorafging aan een sterkere daling van spierkracht op termijn (Taekema et al. 2007). Echter de onderliggende cellulaire en moleculaire mechanismen konden binnen deze studie niet worden aangetoond

Doel van het onderzoek

Het doel van het betreffende onderzoeksvoorstel is tweeledig:

- 1) Fase 1. Het oprichten van een menselijke weefselbank , waaronder spierweefsel en bloed en bij een aantal personen ook huid en vetmateriaal. Samples zullen worden gedistribueerd over het MYOAGE consortium met een driedig doel: a) het optimaliseren van alle protocollen om huidige biologische modellen te transleren naar menselijk materiaal; 2) het begrijpen van verschillende biologische mechanismen betrokken bij sarcopenie; 3) bestuderen van intra-individuele mechanismen gerelateerd aan menselijke veroudering, bestudeerd in verschillende weefseltypen
- 2) Fase 2. Bestuderen van de bijdragen van kwantiteit, kwaliteit van en controle over spieren tot verlies van mobiliteit en kwaliteit van leven in een populatie ouderen die hoog en verminderd actief zijn, vergeleken met een jonge controlegroep. In totaal 525 proefpersonen zullen worden gerekruteerd in vijf Europese centra (elk centrum rekruteert 105 proefpersonen). Leiden (LUMC) is een van de rekruteringscentra. Proefpersonen zullen worden gefenotypeerd op functioneel, beeldvormend en cellulair niveau. Alle centra zullen dezelfde protocollen en meetmodaliteiten gebruiken

Onderzoekopzet

FASE 1.1.

Observationeel, cross sectionele studie. Inclusie van 55 patienten die een knieoperatie ondergaan en 105 patienten die een heupoperatie ondergaan

PHASE 1.2.

Observationeel, cross sectionele studie. Inclusie van 20 patienten die een knie vervanging ondergaan

PHASE 2:

Observationeel, cross sectionele studie. Inclusie van 105 gezonde proefpersonen, verdeeld over drie groepen: actief jongeren, niet actieve

Inschatting van belasting en risico

Fase 1: Patienten zijn onder narcose omdat ze een operatie ondergaan aan de knie of de heup. Spierweefsel wordt afgenomen van het proximale (heup) of distale(knie) gedeelte van de m.vastus lateralis, in het operatiegebied. Bloed wordt afgenomen tijdens de operatie. Additionele vet en huidbiopten worden uit het operatiegebied verkregen. Er zijn geen extra risico's of belasting aan verbonden voor de patient.

Fase 2: Patienten worden uitgenodigd in het LUMC om een aantal testen af te nemen, verspreid over 2 dagen. De testen omvatten maximale inspanning, bijvoorbeeld onderzoek van longfunctie, een 6 minuten looptest en de maximale krachtmeting van de quadriceps. De maximale inspanningstesten zijn verspreid over 2 dagen. De volgorde van de testen is zo verdeeld, dat mentaal of fysiek inspannende testen worden gescheiden door passieve testen. De testbatterij omvat 1 invasieve procedure, namelijk een spierbiopt.

1) Quadriceps dynamometrie wordt uitgevoerd in een isometrische teststoel, waar de patient rechtop in zit. De test is isometrisch, dat wil zeggen statische uitvoering zonder enige beweging. Het elektronische materiaal waaruit de stoel bestaat bevat een laag voltage kracht transducer. De maximale kracht test kan enige spierpijn geven die 1 tot 2 dagen kan duren.

2)Elektronische stimulatie wordt uitgevoerd met commercieel beschikbare stimulatie apparatuur die voldoet aan alle benodigde certificaties.

Spierstimulatie wordt uitgevoerd met een lage intensiteit (max 50% van de maximale vrijwillige contractie). EMG-NMS is niet-invasief en heeft geen bijwerkingen.

3) Haptic robotics. Een commercieel beschikbare robot manipulator wordt gebruikt, die voldoet aan CE certificatie. Elektronische onderdelen worden afgeschermd van de patient. Een geïsoleerde transformer wordt gebruikt. De machine is beschermd tegen ongewenste verandering door software en hardware beperkingen.

4) Spirometrie is een routine longfunctieonderzoek waar geen risico's of bijwerkingen aan verbonden zijn.

5) Het spierbiopt wordt uitgevoerd met een holle naald van 3 mm dik, die 4 cm wordt ingebracht in de m. vastus lateralis. De belasting van deze ingreep is vergelijkbaar met een vaak gebruikte procedure als afname van huidbiopten. Voordat het biopt wordt genomen wordt de huid gedesinfecteerd en verdoofd. De kans op optreden van bloeding of infectie is zeer klein. Sommige, maar niet alle patienten zullen pijn ervaren op het moment dat het biopt wordt genomen (als myalgie). Soms ontwikkelt zich een klein hematoom, maar in 3 eerder studies (Jazet IM et al 2008; Jazet IM et al, 2005; Hammer et al, 2008) heeft geen van de patienten dit ontwikkeld. Tevens kan de patient een zwaar gevoel in de betrokken spier ervaren de volgende 24-48 uur. De procedure wordt verricht door een ervaren arts.

6) Echografie wordt uitgevoerd met een gecertificeerd apparaat. Er zijn geen

risico's of bijwerkingen aan verbonden.

7) DEXA scan wordt verricht met een gecertificeerd apparaat. Er zijn geen risico's of bijwerkingen aan verbonden.

8) Force plate: de force plate waar de patient op staat om balans te meten en verticale sprongen te maken is verwerkt in een platform van voldoende formaat (1 vierkante meter ongeveer) om te voorkomen dat de patient eraf kan vallen.

9) MRI scan wordt verricht met een gecertificeerd apparaat. Er zijn geen risico's of bijwerkingen aan verbonden.

10) Het inbrengen van een infuusnaald wordt uitgevoerd door ervaren en gekwalificeerd personeel. De infuusnaald zal 2.5 uur blijven zitten totdat de OGTT is afgerond. Risico's van deze routineprocedure zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
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)

Fase 1:

Inclusie:

- Patienten die een van de volgende operaties ondergaan: totale knie vervanging; periarticulaire reconstructie van de knie (herstel fractuur, corrigerende osteotomie, capsulaire ligament reconstructie) waarbij open chirurgie plaatsvindt in het laterale deel van het distale femur; totale of partiele heup vervanging; proximale femur osteosynthese.; Fase 2:

Inclusie:

Gezonde jongeren, leeftijden 18-30 jaar;

Ouderen: leeftijd 70-80 jaar, zelfstandig wonend, ADL-onafhankelijk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Fase 1:

Exclusie:

Patienten jonger dan 20 jaar.

Patienten die eerder in het gebied waar gebiopteerd wordt geopereerd zijn.

Patienten met reumatoïde aandoeningen (RA, polymyositis, dermatomyositis, etc)

Patienten die insuline gebruiken.

Patienten met een stollingsstoornis met risico op ernstige bloeding bij verzamelen materiaal.

Patienten met een ernstige neuromusculaire aandoening (spasticiteit van de benen, myasthenia gravis, myodystrofie).

Patienten met hepatorenaal syndroom.

Patienten met een ernstige infectieziekte en actieve maligniteit.

Patienten met ernstige psychiatrische stoornis, chronisch alcohol- of drugsgebruik.

Patienten die steroiden gebruiken.

Patienten die geen informed consent kunnen geven.

Deelname aan andere studies.; Fase 2:

Exclusie:

- Deelname aan andere studies.
- patienten die geen informed consent kunnen geven.
- Maximale loopafstand 250 meter of minder.
- MMSE 23 en lager;
- GDS 5 en hoger;
- Woonachtig in instelling;
- comorbiditeit: neurologische aandoeningen (CVA, M. Parkinson, dementie, spierziekte), metabole stoornis (insuline afhankelijke DM), artritis: reumatoïde artritis, ernstige (pijn en functionele beperking) artrose (heup en knie), maligniteit: diagnose en behandeling voor maligniteit in afgelopen jaar, polymyalgia rheumatica, hartfalen (NYHA 3-4), COPD (Gold 3-4),

chronisch pijn syndroom (fibromyalgie, complexe regionale pijn syndrome etc);
stollingsstoornis waarbij met biopsie een groot risico op bloeding ontstaat.

- medicatie: immunosuppressieve medicatie (bv prednison, methotrexaat, biologicals (TNF-alpha antagonisten etc)), insuline, anticoagulantia, b.v. coumarinederivaten, ascal
- fractuur in afgelopen jaar
- Heup of knie vervangende operatie in de afgelopen 2 jaar.
- Heup of knie vervangende operatie die nog pijn en fysieke beperking oplevert.
- amputatie;
- immobilisatie voor tenminste 1 week in de afgelopen 3 maanden.
- sporten op hoog competitief niveau.
- ernstige gehoorsbeperking
- ernstige beperking van het gezichtsvermogen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-07-2010

Aantal proefpersonen: 265

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-05-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL32050.058.10