

De effecten van een multidomein leefstijlinterventie op breinfunctie en de relatie met immunometabolische markers in veroudering

Gepubliceerd: 02-12-2021 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is opgedeeld in twee stappen: Stap 1. Het onderzoeken van het effect van een 26-week (circa 6 maanden) multidomein leefstijlinterventie op breinfunctie (werkgeheugenfunctie en taak-accuraatheid, en cerebrale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54045

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HELI

Aandoening

- Overige aandoening
- Leeftijdsgebonden factoren

Synoniemen aandoening

cognitieve veroudering, hersengezondheid

Aandoening

risicofactoren voor cognitief functioneren (cognitieve veroudering)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universiteit Nijmegen

Overige ondersteuning: NWO, DSM Food Specialties, IMEC Netherlands, Mead Johnson Nutritionals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: brein, darm, interventie, leefstijl

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze primaire onderzoeksdoeleinden, met de daarbij behorende primaire onderzoeksuitkomstmaten, zijn:

Stap 1.

a) Breinactiviteit gedurende werkgeheugen:

BOLD activiteit en taak-accuraatheid gedurende een werkgeheugen N-back fMRI taak.

b) Cerebrale doorbloeding niveaus:

MRI-ASL niveaus.

c) Perifere immunometabolische maten:

Inflammatie-maten (IL-6, TNF- α , en hs-CRP; gemeten in bloedplasma) en darmflora compositie (diversiteit en veelzijdigheid; gemeten in ontlastingmonsters).

Stap 2.

Het onderzoeken van door interventie-geïnduceerde verbanden tussen het brein en immunometabolisme door de relaties te analyseren tussen de in stap 1 geobserveerde effecten (zie de uitkomstmaten hierboven bij a, b en c).

Secundaire uitkomstmaten

Onze secundaire onderzoeksdoeleinden, met de daarbij behorende secundaire onderzoeksuitkomstmaten, zijn:

a) Identificeren van baseline voorspellingsfactoren van de effectiviteit van de leefstijlinterventie:

Structurele MRI (bijvoorbeeld: grijze/witte stof volume, breinventrikel volume, T1 meting van vetafzetting rond de middel, etc.), neurochemisch MRI onderzoek (MRS; myo-inositol concentraties, QSM: ijzer accumulatie), en baseline participant kenmerken (bijvoorbeeld: leeftijd, geslacht, onderwijsniveau, etc.).

b) Het effect bestuderen van een 26-week durende multidomein leefstijlinterventie op cognitief functioneren:

Gestandaardiseerde testcores (z-scores) van neuropsychologische test battery (NTB) op cognitieve domeinen die hoofdzakelijk aangetast worden in cognitieve veroudering: executive functie, werkgeheugen en verwerkingssnelheid.

c) Te bestuderen welke verbeteringen in specifieke leefstijldomeinen effecten uitoefenen op specifieke onderzoeksuitkomstmaten:

Relaties tussen verbeteringen in domein-specifieke vragenlijstcores en de

primaire onderzoeksuitkomstmaten.

d) Het effect van een 26-week durende multidomein leefstijlinterventie bestuderen op een breed scala van andere immunometabolisme-brein maten die relevant zijn in cognitieve veroudering:

Ontlastingsmonster analyse (kwantificatie van darmflora compositie; bijvoorbeeld functionele darmflora analyse, analyse voor metabolieten), bloed plasma analyse (bijvoorbeeld maten voor darm-integriteit, beoordeling van inflammatie-conditie, (vroeg) indicatoren van Alzheimer, bioactieve stoffen afkomstig van darmflora), en ademanalyse (SIBO: small intestinal bacterial overgrowth, een indicatie van overgroei van bacteriën in de dunne darm).

e) Een manipulatiecheck uit te voeren om te testen of onze multidomein leefstijl-geïnduceerde veranderingen in hersenfunctie en perfusie (binnen hippocampus en dl-PFC) cognitieve prestaties kunnen voorspellen: Relaties tussen veranderingen in hippocampus en dl-PFC (BOLD-reponse en perfusie) en veranderingen in werkgeheugen (fMRI taak) en prestatie op cognitieve domeinen (neuropsychologische testen) na afloop van de interventie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De vergrijzing van de bevolking resulteert in significante uitdagingen voor onze samenleving. De verhoogde gemiddelde leeftijdsverwachting heeft direct tot het gevolg dat de prevalentie van ongeneeslijke neurodegeneratieve ziektes stijgt, zoals de ziekte van Alzheimer (de meest voorkomende vorm van dementie).

In 2018 leven wereldwijd 50 miljoen mensen met dementie, en volgens recente schattingen kan dit getal stijgen naar 132 miljoen mensen in het jaar 2050. Curatieve benaderingen van dit probleem zijn tot dusver onsuccesvol gebleken, mede doordat neurodegeneratieve ziektes zoals dementie veroorzaakt worden worden door vele (onomkeerbare) biologische processen die zich progressief en over een langere tijd ontwikkelen. Om deze reden heeft de preventie of vertraging van de aanvang van dementie een steeds prominentere rol aangenomen in onderzoek.

Meerdere leefstijlinterventie studies hebben effecten geobserveerd van leefstijlfactoren op neurocognitieve mechanismen zoals cognitieve prestatie, functionele breinrespons, en breindoorbloeding, maar ook op perifere markers (bv. immuun-inflammatie, darm microbiom compositie). Ook wordt steeds duidelijker dat perifere immunometabolische markers en het darm microbiom invloed uit zouden kunnen oefenen op het brein. Echter, veel van deze leefstijlinterventiestudies hebben gefocust op één specifiek leefstijldomein (bv. dieet, fysieke activiteit of cognitieve training), terwijl verschillende studies aantonen dat een multidomein (≥ 2 domeinen) leefstijlinterventie grotere invloeden uitoefent op cognitieve veroudering. Het blijft momenteel onduidelijk op welke wijze multidomein leefstijlinterventies invloed uitoefenen op het brein en op de periferie, en eveneens is het onduidelijk op welke manier deze effecten in brein en periferie onderling gerelateerd zijn. Wij veronderstellen dat multidomein leefstijlinterventies meerdere verschillende perifere- en breinmechanismen gelijktijdig beïnvloeden, en bovendien dat de wijzen waarop deze mechanismen onderling gerelateerd zijn worden beïnvloedt.

Om deze veronderstelling te kunnen toetsen, gaan wij een multidomein leefstijl interventie uitvoeren in oudere volwassenen met een profiel van cardiovasculaire risicofactoren: de HELI studie. De HELI-studie (Hersenfuncties na LeefstijlInterventie) is ontworpen als een multidomein leefstijlinterventie dat zich richt op vijf leefstijlaspecten (dieet, fysieke activiteit, slaap, stress/mindfulness/ontspanning en cognitieve training) om verbeteringen teweeg te brengen op cognitief en immunometabolisch vlak. Met gebruik van een uitgebreid neuroimaging (MRI) protocol en analyse van perifere immunometabolische markers (uit bloed, faeces, urine en adem) hopen wij deze verbeteringen op het gebied van de periferie en het brein beter in beeld te kunnen brengen. Tevens willen wij op mechanistische wijze de individuele verschillen proberen te verklaren in treatment-response op onze neurocognitieve en immunometabolische (primaire) uitkomstmaten.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is opgedeeld in twee stappen:

Stap 1. Het onderzoeken van het effect van een 26-week (circa 6 maanden) multidomein leefstijlinterventie op breinfunctie (werkgeheugenfunctie en taak-accuraatheid, en cerebrale doorbloeding) en op perifere immunometabolische

maten (IL-6, TNF- α , hs-CRP, compositie en veelzijdigheid van de darmflora).
Stap 2. Het onderzoeken van door interventie-geïnduceerde verbanden tussen het brein en immunometabolisme door de relaties te analyseren tussen de interventie-geïnduceerde effecten van de immunometabolische- en breinmaten.

Werkgeheugenfunctie en taak-accuraatheid wordt gemeten door een werkgeheugen fMRI-taak uit te voeren gedurende een BOLD (blood-oxygen-dependent-level) scan, en de cerebrale doorbloeding wordt gemeten met behulp van een ASL (arterial spin labelling) scan. De immunometabolische maten van IL-6, TNF- α en hs-CRP worden gemeten door bloed plasma analyses uit te voeren, en de compositie en veelzijdigheid van de darmflora wordt geanalyseerd aan de hand van ontlastingsmonsters.

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn om (1) factoren te identificeren waarmee mogelijk de effectiviteit van een multidomein leefstijlinterventie voorspeld kunnen worden, (2) het effect te bestuderen van een 26-week durende multidomein leefstijlinterventie op cognitief functioneren, (3) te bestuderen welke verbeteringen in specifieke leefstijldomeinen effecten uitoefenen op specifieke onderzoeksuitkomstmaten, (4) het effect van een 26-week durende multidomein leefstijlinterventie bestuderen op een breed scala van andere immunometabolisme-brein maten die relevant zijn in cognitieve veroudering, en (5) om een manipulatiecheck uit te voeren om te testen of onze multidomein leefstijl-geïnduceerde veranderingen in hersenfunctie en perfusie binnen de hippocampus en dl-PFC (regions of interest) cognitieve prestaties kunnen voorspellen.

Onderzoeksopzet

HELI is een multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd, multidomein leefstijlinterventie onderzoek van 26 weken (circa 6 maanden) onder 104 oudere volwassenen met een risico op cognitieve achteruitgang (gebaseerd op vastgestelde risicofactoren). Participanten worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding naar één van twee groepen van de multidomein leefstijlinterventie: hoog-intensief of laag-intensief.

De hoog-intensieve leefstijlinterventie wordt zowel online als fysiek op locatie van het studiecentrum aangeboden, terwijl de laag-intensieve leefstijlinterventie volledig online aangeboden wordt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De multidomein leefstijlinterventie omvat vijf domeinen, namelijk (1) dieet, (2) fysieke activiteit, (3) slaap, (4) stress/mindfulness/ontspanning en (5) cognitieve training. Elk van deze domeinen komen evenredig aan bod gedurende de 26 weken van de leefstijlinterventie.

Participanten worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding naar één van twee groepen van de multidomein leefstijlinterventie: hoog-intensief of laag-intensief. De hoog-intensieve interventiegroep bestaat uit een interventie dat zowel online als fysiek op locatie wordt aangeboden, inclusief groepsbijeenkomsten en individuele voortgangsgesprekken. De interventie met hoge intensiteit duurt gemiddeld 3 uur per week gedurende 26 weken. Deze 3 uur zijn opgebouwd uit een wekelijkse groepssessie van 1.5 uur (waarin een/meerdere specifieke domein(en) toegelicht worden en waar tips gedeeld kunnen worden), en 1.5 uur aan opdrachten of training die door de participant thuis uitgevoerd kunnen worden. De inhoud van de 5 leefstijldomeinen die aan bod komen in de leefstijlinterventie is ontwikkeld en beoordeeld door experts van ieder respectievelijk domein, om mogelijke risico's van de interventie te overzien en indien nodig te verkleinen. De laag-intensieve interventiegroep krijgt online toegang tot algemene leefstijl gerelateerde gezondheidsinformatie die op maandelijkse basis wordt verstrekt. Participanten in deze groep zullen hier gemiddeld 30 minuten per maand aan besteden gedurende 26 weken (circa 6 maanden). De hoog-intensieve leefstijlinterventie wordt zowel online als fysiek op locatie van het studiecentrum aangeboden, terwijl de laag-intensieve leefstijlinterventie volledig online aangeboden wordt.

Inschatting van belasting en risico

De hoogintensieve interventiegroep krijgt een online interventie, inclusief online groepsbijeenkomsten en individuele voortgangsgesprekken. De interventie met hoge intensiteit duurt gemiddeld 3 uur per week gedurende 26 weken. Deze 3 uur zijn opgebouwd uit een wekelijkse online groepssessie van 1.5 uur, en 1.5 uur aan opdrachten of training die door de participant thuis uitgevoerd kunnen worden.

De inhoud van de 5 leefstijldomeinen die aan bod komen in de leefstijlinterventie is ontwikkeld en beoordeeld door experts van ieder respectievelijk domein, om mogelijke risico's van de interventie te overzien en indien nodig te verkleinen.

De lage intensiteitsgroep krijgt online toegang tot algemene leefstijl gerelateerde gezondheidsinformatie die op maandelijkse basis wordt verstrekt. Participanten in deze groep zullen hier gemiddeld 30 minuten per maand aan besteden gedurende 26 weken (circa 6 maanden).

Naast de interventieactiviteiten bezoeken beide interventiegroepen de onderzoekslocaties in Nijmegen en Wageningen ieder 2 keer (bij baseline voordat de interventie start, en bij follow-up nadat de interventie is afgelopen) voor uitkomstbeoordelingen, waaronder neuropsychologische testen, MRI-scan, ontlastings- en urinemonsters afnemen, bloedafname, ademtest en vragenlijsten. In totaal zijn er dus 4 bezoeken aan onderzoekslocaties (1 keer Nijmegen en Wageningen voor, en 1 keer Nijmegen en Wageningen na de interventie). Elk bezoek heeft een gemiddelde duur van 3 uur. Deelname aan het onderzoek kan voor de participant gunstig zijn, omdat gedurende de interventie handvaten aangeboden worden om verbeteringen aan te brengen in eigen leefstijlpatronen en daarmee positief de (hersenen)gezondheid beïnvloed kan worden.

Het maken van de MRI-scan kan als vermoeiend ervaren worden. Het afnemen van

bloedmonsters kan lichte pijn en soms een blauwe plek veroorzaken. Al deze symptomen gaan vanzelf weer over. 'Omdat het suikerdrankje behorende bij de ademtest (ter vaststelling/uitsluiting aanwezigheid SIBO) een grote hoeveelheid vrije suikers bevat, namelijk 75 gram glucose, zullen we deze ademtest niet toepassen bij deelnemers met diabetes (type-1 of type-2) ter voorkoming van potentiële ongewenste bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universiteit Nijmegen

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525EN
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universiteit Nijmegen

Kapittelweg 29
Nijmegen 6525EN
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 tussen 60-75 jaar (op moment van pre-screening)
- Vloeiend in Nederlandse taal (spreken, lezen en schrijven)
- Woont in de buurt van de studiecentra in Nijmegen en Wageningen (maximaal 50km reisafstand naar Nijmegen of Wageningen)
- Score van ≥ 2 punten op de 6 onderstaande aanpasbare cardiovasculaire risicofactoren:
 1. BMI ≥ 25 (1 punt)
 2. Fysieke inactiviteit (onder de 2020 WHO richtlijnen: dit betekent < 300 min gemiddeld-intensieve aerobische fysieke activiteit, of < 150 min hoog-intensieve aerobische fysieke activiteit per week, verdeeld over meerdere dagen) (1 punt)
 3. Hypertensie (1 punt, 2 punten wanneer hypertensie onbehandeld is)
 4. Hypercholesterolemie (1 punt)
 5. Diabetes type-II (1 punt)
 6. Cardiovasculaire aandoening (UITZONDERING VAN: symptomatische cardiovasculaire aandoeningen zoals beroerte, pijn op de borst, hartfalen, myocardiaal infarct, OF een vaatoperatie in de laatste 12 maanden op moment van pre-screening) (1 punt)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gelijktijdige deelname aan andere interventie studies
- Digibeet (complete incompetentie in het werken met computers, apps, online vragenlijsten, etc.)
- Geen toegang tot internet in thuissituatie
- Klinische diagnose van ≥ 1 van de volgende:
 - > Vasculair event (CVA);
 - > Neurologische aandoening (bv. MCI, dementie, MS, Parkinson's, epilepsie);
 - > Momentele maligne aandoening(en), met of zonder behandeling (bv. kanker);
 - > Momentele psychiatrische aandoening(en) (bv. depressie, psychose, bipolaire episodes);
 - > Symptomatische cardiovasculaire aandoeningen (bv. beroerte, pijn op de borst, hartfalen, myocardiaal infarct);
 - > Vaatoperatie in de laatste 12 maanden op moment van pre-screening;
 - > Inflammatory bowel disease (IBD, ookwel 'chronische darmontsteking' gekenmerkt door diarree);
 - > Visuele beperkingen (bv. blindheid);
 - > Gehoor- of communicatiebeperkingen.
- Antwoorden met "Ja" op ≥ 1 vragen van het Donders Instituut MRI veiligheidsscreening protocol (zie de 8 vragen hieronder):
 1. Bevinden er zich metalen objecten in uw bovenlichaam? Uitzondering: tandvullingen en/of tandkronen.

2. Bevinden er zich metalen splinters in uw lichaam, in het bijzonder in uw ogen? Bijvoorbeeld: door praktisch werk in de metaalindustrie.
 3. Bevinden er zich sieraden of piercings op uw lichaam, die u niet af kunt nemen?
 4. Heeft u een breinoperatie gehad in het verleden?
 5. Heeft u actieve implantaten in uw lichaam? Bijvoorbeeld: pacemaker, neurostimulator, inwendig insulinepompje, gehoorapparaat (dat niet uitgenomen kan worden).
 6. Heeft u medische pleisters die u niet af mag of kan nemen? Bijvoorbeeld: nicotinepleister.
 7. Heeft u last van epilepsie?
 8. Heeft u last van claustrofobie?
- Cognitieve beperking, vastgesteld door Telefonisch Interview voor Cognitieve Status (TICS-M1) uitgevoerd tijdens pre-screening voordat inclusie plaatsvindt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-05-2022
Aantal proefpersonen:	104
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023
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
Ander register	Deze studie wordt geregistreerd binnen clinicaltrials.gov voordat de eerste participant is geworven.
CCMO	NL78263.091.21