

De detectie van metabole biomarkers en creatine opname en omzetting in skeletspieren van patienten met Facioscapulohumerale spierdystrofie met behulp van MR spectroscopie.

Gepubliceerd: 14-05-2007 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

MRS is tot nu toe nog nooit toegepast op de spieren van FSHD patiënten. Doordat met MRS een beeld verkregen kan worden van allerlei stoffen in de spieren en sommige spieren van FSHD patiënten beschadigd zijn, zouden hier verschillen te zien kunnen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30391

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bepaling van biomarkers in FSHD

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

spier dystrophie, spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: FSH society

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Creatine, FSHD, Magnetische Resonantie Spectroscopie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In gezonde vrijwilligers worden normaalwaarden van metabolieten die detecteerbaar zijn met ^1H en ^{31}P MRS in de verschillende skeletspieren van de kuit bepaald, alsmede de bijbehorende reproduceerbaarheid. Vervolgens worden deze vergeleken met de waarden die gevonden worden in FSHD patienten, zowel in aangedane als in niet-aangedane spieren. Daarnaast worden in de gezonde vrijwilligers de waarden voor de opname en omzetting van creatine vergeleken tussen de verschillende spieren.

Deze pilot studie kan als geslaagd worden beschouwd als er verschillen in metabolietwaarden tussen aangedane spieren en normaal weefsel worden gevonden.

Deze metabolietwaarden kunnen dan gebruikt worden als biomarker voor de aangedaanheid van een spier en mogelijk in de toekomst voor het monitoren van therapieën. De waarden voor de opname en omzetting van creatine in gezonde vrijwilligers kunnen tenslotte als basis dienen voor een vergelijkbaar onderzoek in patienten met FSHD, om te bepalen of het zinvol is om in deze patienten creatine suppletie therapeutisch toe te passen.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) is een erfelijke aandoening aan de spieren die voornamelijk wordt gekenmerkt door progressief verlies van spierkracht en volume van bepaalde spieren. Een typisch symptoom van deze ziekte is dat de spieren van het aangezicht, bovenarm en de schoudergordel eerst worden aangedaan en dat er pas later in het ziekteverloop problemen optreden met andere spieren. Het is op het moment onbekend waarom bepaalde spieren eerder aangedaan worden dan andere spieren. Tevens is er geen behandeling mogelijk voor deze patiënten.

Met behulp van magnetische resonantie (MR) technieken kan een beeld verkregen worden van plekken in het lichaam zonder dat er een operatieve ingreep of schadelijke straling wordt toegepast. Met MR imaging (MRI) kan een plaatje worden gemaakt van verschillende weefsels in het lichaam en met behulp van MR spectroscopie (MRS) kunnen de concentraties van bepaalde stoffen zichtbaar worden gemaakt. Het voordeel van MR technieken is dat een patiënt of vrijwilliger makkelijk meerdere malen gemeten kan worden, zonder dat dit schade oplevert.

Onderzoek naar andere spierdystrofien heeft aangetoond dat in de spieren van deze patienten een verlaging van creatine wordt gevonden die gerelateerd is aan de aangedaanheid van de spier [1]. Een logische stap is dan ook het geven van creatine suppletie en dit wordt reeds therapeutisch toegepast [2]. Het is echter onduidelijk of de gesupplementeerde creatine wel in elke spier in gelijke mate wordt opgenomen en omgezet, terwijl dit belangrijk kan zijn voor de manier waarop de creatine suppletie wordt toegepast. Wij hebben recentelijk een methode ontwikkeld waarmee we met behulp van ¹³C MRS en ¹³C gelabelde creatine, een niet radioactieve stof, op non-invasieve wijze de opname en omzetting van creatine kunnen volgen [3].

1. Sharma U et al. 2003 Biochemical characterization of muscle tissue of limb girdle muscular dystrophy: an ¹H and ¹³C NMR study. NMR Biomed. Jun; 16(4):213-23)
2. Wyss, M. and A. Schulze, Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? Neuroscience, 2002. 112(2): p. 243-60
3. Kan HE, van der Graaf, M, Klomp, DWJ, Vlak, M, Padberg, GW, Heerschap, A. Intake of ¹³C-4 creatine enables simultaneous assessment of creatine and phosphocreatine pools in human skeletal muscle by ¹³C MR spectroscopy. Magn Res Med. 2006; 56(5): 953-957

Doel van het onderzoek

MRS is tot nu toe nog nooit toegepast op de spieren van FSHD patiënten. Doordat

met MRS een beeld verkregen kan worden van allerlei stoffen in de spieren en sommige spieren van FSHD patiënten beschadigd zijn, zouden hier verschillen te zien kunnen zijn. Het doel van ons onderzoek is dan ook het zoeken naar mogelijke afwijking in MR spectra van verschillende spieren van FSHD patiënten. Aangezien verschillende spieren in deze patiënten in verschillende mate zijn aangedaan, kunnen we binnen een patient een beeld krijgen van een aangedane en een niet- of in mindere mate- aangedane spier. Daarnaast zal in gezonde vrijwilligers worden onderzocht of er verschillen zijn tussen verschillende spieren in de opname en omzetting van creatine.

Onderzoeksopzet

De volgende MR metingen zullen worden uitgevoerd bij een veldsterkte van 3 Tesla bij FSHD patienten en gezonde vrijwilligers. Bij gezonde vrijwilligers wordt de meting tweemaal uitgevoerd op verschillende dagen teneinde een beeld te krijgen van de reproduceerbaarheid:

- A. MR imaging ter verkrijging van een beeld van de anatomie van het onderbeen (aangedane - niet-aangedane spieren) en plaatsbepaling voor de MR spectroscopie meting
- B. ^1H MRS ter bepaling van de aanwezige metabolieten met protonen
- C. ^{31}P MRS ter bepaling van fosformetabolieten

Een tweede groep vrijwilligers krijgt gedurende 5 dagen creatine suppletie en wordt voor, tijdens en na die periode in totaal 9 keer gemeten in de MR scanner met een zelfde protocol als hierboven maar dan met ^{13}C MRS in plaats van ^{31}P MRS.

Inschatting van belasting en risico

- Gedurende het onderzoek blijft de proefpersoon op bed liggen in het MR apparaat. Het onderbeen ligt hierbij in een speciale ontvanger. Het liggen in het MR-apparaat wordt zo aangenaam mogelijk gemaakt door de proefpersoon de mogelijkheid te bieden naar muziek te luisteren. Het MR apparaat bestaat uit een magneet met een smalle tunnel waar de proefpersoon in ligt, vandaar dat claustrofobie een exclusie criterium is. De tunnel is zo kort dat het hoofd van de proefpersoon buiten deze tunnel kan blijven tijdens het experiment.
- De MRS methode maakt gebruik van niet-ioniserende radiofrequente straling in combinatie met een statisch magnetisch veld waarvoor door de Amerikaanse FDA veiligheidsrichtlijnen zijn opgesteld. Deze richtlijnen worden in acht genomen.
- Aan het kortdurend slikken van creatine (5 dagen) in de dosering zoals in dit onderzoek gebruikt gaat worden zijn volgens de literatuur geen nadelige gevolgen voor de gezondheid verbonden [2].

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

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)

FSHD patienten: klinisch aangedane patienten met een genetische bevestigde diagnose, gemiddelde aangedaanheid van de spieren, informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle vrijwilligers: nier or lever problemen (in heden of verleden), diabetes, rolstoel gebonden zijn. MR contraindicatie: pacemaker, cerebrale clips, metalen splinters, hartritmestoornissen, epilepsie, ernstige claustrofobie, zwangerschap.

Gezonde vrijwilligers: skeletspier problemen of aandoeningen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2007
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2007
Soort:	Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2006-006776-37-NL
CCMO	NL14741.091.06