

Spieraanpassingen bij personen met een dwarslaesie

Promotie van H.L. Gerrits

Samenvatting

Op 14 december 2000 promoveerde Mw. Drs. H.L. Gerrits aan de Vrije Universiteit van Amsterdam op haar promotie-onderzoek getiteld: "Muscle adaptations in people with spinal cord injury" onder promotoren Prof. Dr. A.J. Sargeant, Prof. Dr. A. de Haan en Dr. M.T.E. Hopman. Hieronder volgen de voornaamste conclusies van haar promotie-onderzoek.

(Ned Tijdschr Neurol 2001;1:69-73)

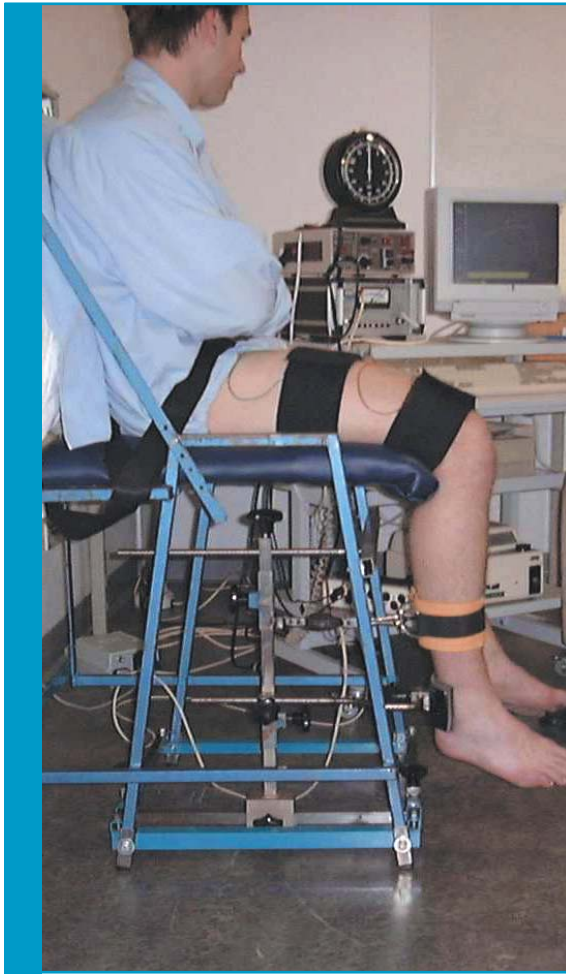
Inleiding

Een dwarslaesie leidt vaak tot verlies van motorische, sensibele en autonome controle onder het niveau van de laesie door een onderbreking van neurale banen in het ruggenmerg. Voor de verlamde musculatuur betekent dit een drastisch verminderde spieractiviteit. De mate en het patroon van spieractiviteit bepalen, naast bijvoorbeeld genetische en hormonale factoren, in belangrijke mate de eigenschappen van skeletspieren. Het is dan ook niet verwonderlijk dat een dwarslaesie grote effecten heeft op deze spiereigenschappen. Karakteristieke veranderingen zijn een uitgesproken spieratrofie, een afname in de oxidatieve capaciteit en reductie van de doorbloeding van de spieren. De spiervezeltypering, die bepaald wordt door de expressie van myosine zware ketens, verandert ook in belangrijke mate. Hierbij neemt de expressie van type II myosine aanzienlijk toe ten koste van type I myosine. Dergelijke veranderingen hebben belangrijke consequenties voor de functionele karakteristieken van deze spieren, zoals kracht, vermoeibaarheid en contractiele snelheid. Spieratrofie en de metabole veranderingen leiden tot grote spierzwakte en vermoeidheid welke onder andere het optimale gebruik van elektrische stimulatie van verlamde spieren ten behoeve van functionele taken, zoals staan of lopen, beperken. Daarnaast kunnen de musculaire en de perifere circulatoire veranderingen belangrijke nadelige lichamelijke consequenties hebben. Zo neemt de kans op osteoporose, en dus de kans op

het ontstaan van botbreuken toe en dragen een verslechterde doorbloeding en een verminderde spiermassa mogelijk bij aan een slechte wondgenezing en het ontstaan van decubitus. Ook neemt het risico van het krijgen van hart- en vaatziekten bij deze personen toe, onder andere door een afname van regelmatige lichamelijke inspanning met inzet van grote spiergroepen (zoals beenspieren). Vanuit klinisch oogpunt is het dan ook wenselijk om deze nadelige effecten van een dwarslaesie tegen te gaan of zelfs om te keren, bijvoorbeeld door middel van training.

Naast deze klinische relevante doelstelling is het in fundamenteel opzicht belangrijk om, voor het begrip van spierplasticiteit oftewel adaptatievermogen van skeletspieren, zicht te krijgen op het spectrum van mogelijke metabole, contractiele en daaraan gekoppelde functionele veranderingen als gevolg van zowel inactiviteit als verhoogde activiteit (bijvoorbeeld training). Met name de mechanismen die ten grondslag liggen aan deze adaptaties en het tijdsbestek waarin veranderingen plaatsvinden zijn hierbij belangrijk. Uit deze gegevens kan namelijk belangrijke informatie gewonnen worden voor bijvoorbeeld het verbeteren van bestaande trainings- of revalidatieprogramma's en het moment waarop dergelijke programma's moeten worden geïnitieerd. Ondanks uitgebreid proefdieronderzoek zijn er op dit gebied nog veel onduidelijkheden bij de mens. Omdat bij personen met een dwarslaesie neurale banen zijn onderbroken, waardoor de verlamde spieren als het ware model staan voor een extreme vorm van inactiviteit, vormen deze personen een zeer geschikte onderzoekspopulatie om de kennis ten aanzien van spieradaptaties als gevolg van inactiviteit bij de mens te vergroten. Bovendien wordt het onderzoek naar iedere vorm van opgelegde activiteit vergemakkelijkt, omdat deze niet beïnvloed wordt door vrijwillige spieractiviteit.

De studie beschreven in dit proefschrift richt zich enerzijds op het bestuderen van de functionele karakteristieken van de m. quadriceps en de onderliggende metabole, contractiele en vasculaire eigenschappen bij mensen met een dwarslaesie. Daarnaast werden veranderingen in deze eigenschappen, als gevolg van trainingsprogramma's met behulp van elektrische stimulatie, bestudeerd.



Figuur 1. Voorbeeld van de meetopstelling waarbij de contractiele eigenschappen van de *m. quadriceps femoris* werden gemeten.

Gevolgen van een dwarslaesie op de musculatuur en circulatie

Een deel van het onderzoek beschreven in het proefschrift werd besteed aan het bestuderen van de effecten van een dwarslaesie op de spiervezelsamenstelling van musculatuur onder het niveau van de laesie. Hiertoe werden spierbiopten genomen van de *m. vastus lateralis* en werd de expressie van de myosine zware ketens (I, IIa en IIx) bepaald met behulp van moleculaire technieken (gel-electroforese). De circulatie in de onderste extremiteiten werd op twee manieren bestudeerd. Enerzijds werden de uit de spierbiopten verkregen vriescoupes immunohistochemisch gekleurd met een marker voor het endotheel van aanwezige capillairen. Daarnaast werd een vaatfunctie-onderzoek uitgevoerd bij beide benen. Hierbij werden de vaatdiameters en de bloeddorstrooming van de *a.femoralis* in rust

en tijdens hyperaemie na occlusie gemeten. Als referentie werd ook de *a.carotis communis* gemeten.

Functionele eigenschappen van verlamde musculatuur

Een belangrijk aandeel in dit proefschrift betrof het bepalen van functionele eigenschappen van verlamde musculatuur. Door middel van elektrisch gestimuleerde (via oppervlakte elektroden) isometrische contracties, waarbij de proefpersoon op een speciale stoel zat met het been loodrecht naar beneden gefixeerd (*Figuur 1*), werden kracht, contractiele snelheid en vermoeidheid van de *m. quadriceps femoris* bepaald. 'Twitch' en tetanische contracties werden opgewekt met verschillende stimulatiefrequenties (tot 100 Hz). De relatie tussen de gegenereerde kracht en de opgelegde stimulatiefrequentie werd bepaald, waarbij de krachten uitgedrukt werden als percentage van de hoogste kracht (bij 100 Hz). De mate van fusie in een niet-gefuseerde tetanische contractie werd bepaald aan de hand van een 10 Hz kracht-sigitaal. Hiertoe werd de verhouding van de gemiddelde amplitude van het oscillerende deel van het 10 Hz signaal ten opzichte van de gemiddelde kracht tijdens deze fase van het signaal berekend (*Figuur 2*, op pagina 72). De weerstand tegen vermoeidheid werd steeds bepaald door middel van een 2 minuten durend protocol waarbij herhaalde spiercontracties werden opgewekt met een duur van 1 seconde (30 Hz), afgewisseld met een pauze van 1 seconde.

Expressie van type I myosine zware ketens

In overeenstemming met eerder verschenen literatuur werden, in tegenstelling tot bij valide personen, de biopten van een aantal proefpersonen gekenmerkt door lage of zelfs afwezigheid van expressie van type I myosine zware ketens. Opmerkelijk was echter dat een aantal personen een relatief normaal type I myosine expressie vertoonde. Bij nadere analyse leek deze expressie niet in relatie te staan tot de tijdsduur of compleetheid van de dwarslaesie (de persoon met het hoogste percentage type I myosine bleek zelfs al langer dan 20 jaar een complete dwarslaesie te hebben!). Verder kon ook geen relatie worden gelegd met geslacht, leeftijd of de mate van spasmen. De reden voor deze onverwachte spiervezelsamenstelling is vooralsnog onduidelijk.

Er zijn sterke aanwijzingen gevonden voor een verminderde perifere circulatie in de onderste extre-

miteiten. Indicaties hiervoor waren een verminderd aantal capillairen per spiervezel in de m.vastus lateralis. Verder bleek de diameter van de a.femoralis sterk verkleind ten opzichte van normaalwaarden. Ook de arteriële bloedinstroom door deze arterie bleek aanzienlijk lager dan die normaal bij valide personen werd gevonden.

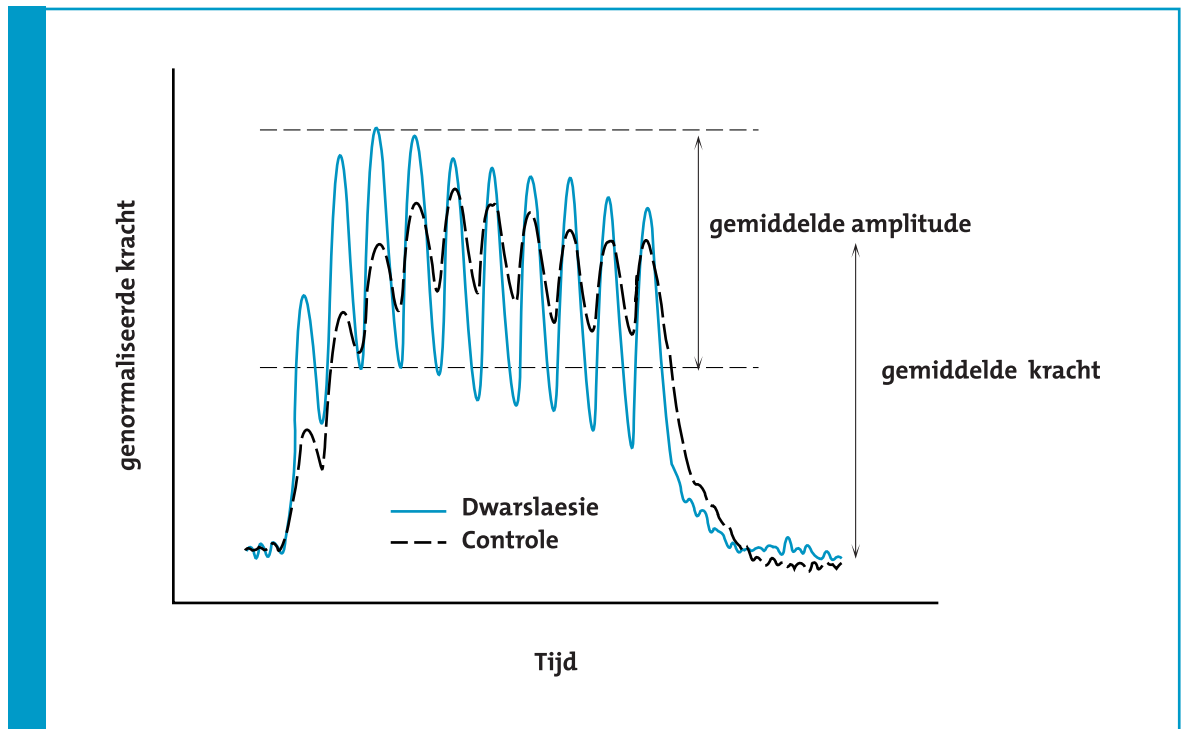
Contractiele snelheid is een belangrijke functionele karakteristiek, die in belangrijke mate wordt bepaald door de fenotypische eigenschappen van een spier. Hoewel spiervezelsamenstelling de isometrische kracht van de spier nauwelijks beïnvloedt, is deze wel degelijk bepalend voor de snelheid van een spier. Ook de resultaten van dit proefschrift duiden op een hoge correlatie tussen de expressie van type I myosine zware ketens en de contractiele snelheid van de m. quadriceps, wat met name tot uiting komt in de mate van fusie. Spieren van proefpersonen met een opmerkelijke hoge expressie van type I myosine zware ketens werden gekenmerkt door relatief 'trage' contractiele eigenschappen. Desondanks was de contractiele snelheid van de verlamde spieren van het merendeel van de proefpersonen met een dwarslaesie, die deelnamen aan onderzoek binnen het promotieproject, duidelijk hoger dan die van valide controle proefpersonen. Opmerkelijk hierbij was het grote verschil in de mate van fusie (controle > dwarslaesie, *Figuur 2*, op pagina 72). Naast deze verschillen in contractiele snelheid bleek er ook een groot verschil te bestaan tussen de groepen voor wat betreft de weerstand tegen vermoeidheid. Hierbij werd duidelijk dat de verlamde spieren veel sneller vermoeid raakten (grotere krachtsafname in de tijd) dan de niet-verlamde spieren, wanneer zij herhaaldelijk elektrisch gestimuleerd werden. Ook dit heeft waarschijnlijk te maken met de verminderde expressie van type I myosine zware ketens en dientengevolge verminderde oxidatieve capaciteit van de spiervezels.

Ondanks deze duidelijke verschillen in contractiele snelheid en vermoeibaarheid werd een opmerkelijk resultaat ten aanzien van de stimulatiefrequentie-kracht relatie gevonden. Op basis van de verhoogde contractiele snelheid van de verlamde spieren zou verwacht worden dat bij gelijke (lage) stimulatiefrequenties een snelle spier minder kracht produceert dan een langzame spier. Dit is een gevolg van de kortere duur van de twitch, waardoor minder sommatie optreedt, leidend tot een rechtsverschuiving van de relatie. In tegenstelling tot deze verwachtingen echter bleken de verlamde spieren juist een *grotere*

kracht te produceren bij deze frequenties. Om uit te sluiten dat deze paradoxale stimulatiefrequentie-kracht relatie het gevolg was van een lagere spiertemperatuur die werd waargenomen bij de personen met een dwarslaesie, werden dezelfde variabelen gemeten nadat de spier was opgewarmd. Hoewel contractiele snelheid toenam als gevolg van deze opwarming en ook de stimulatiefrequentie-kracht relatie naar rechts verschoof, reflecteerde deze laatste nog steeds niet een relatie zoals deze verwacht wordt voor een snellere spier. Mogelijke andere factoren die een rol kunnen spelen bij deze ongebruikelijke relatie dienen wellicht gezocht te worden in de excitatie-contractie koppeling en de hieraan gerelateerde calcium-huishouding van de verlamde spier. Hierbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een verhoogde activatie, verhoogde calciumgevoeligheid of een verminderde calcium-opname tijdens relaxatie.

Effecten van training op de musculatuur en circulatie

Om de effecten van training op de eigenschappen van musculatuur en perifere circulatie van de verlamde onderste extremiteiten te onderzoeken werd gebruik gemaakt van twee soorten trainingsprogramma's. De eerste vorm betrof een 6-weeks programma, waarbij door middel van elektrische stimulatie werd "gefietst". Hierbij werd 3 maal per week gedurende 30 minuten gefietst op een in de Verenigde Staten ontwikkelde fiets-ergometer, waarbij de fietsbeweging mogelijk werd gemaakt door stimulatie van bil- en bovenbeenmusculatuur (hamstrings en quadriceps). De tweede trainingsvorm betrof het dagelijks toepassen van elektrische stimulatie van alleen de m. quadriceps onder isometrische condities. Hierbij werd ieder been van de proefpersonen getraind met een verschillend protocol en de training werd door proefpersonen thuis uitgevoerd. Het trainingsprotocol voor de m. quadriceps van het ene been bestond uit herhaalde, langdurige (20 sec) contracties op ca. 35% van de maximale (100 Hz) kracht, opgewekt door middel van laagfrequente elektrostimulatie (10 Hz). Elke contractie werd afgewisseld door een ongeveer twee maal zo lange rustperiode. Het protocol voor het andere been bestond uit stimulatie met herhaalde, kortdurende (2 sec), hoogfrequente elektrostimulatie (50 Hz), die circa 95% van de maximale kracht opwekte, afgewisseld door een aanzienlijk langere rustperiode (circa 25 maal de stimulatieperiode).



Figuur 2. Typisch voorbeeld van een 10 Hz krachtsignaal gemeten bij een persoon met een dwarslaesie en een valide controle proefpersoon. De mate van fusie wordt weergegeven door de verhouding van de gemiddelde amplitude van het oscillerende deel van het signaal ten opzichte van de gemiddelde kracht tijdens deze fase. Opvallend is veel geringere fusie van het signaal in het geval van de dwarslaesie ten opzichte van de controle proefpersoon.

Het totaal aantal aangeboden stimulatiepulsen was vergelijkbaar voor beide trainingsprotocollen.

Resultaten van training

De grootste gevonden veranderingen als gevolg van training, welke tevens vrij snel na het begin van de training optraden, waren een verminderde vermoeidheid en, in het geval van de fietstraining, een toename van het prestatievermogen op de fiets. In het geval van de dagelijkse 'thuisstraining', waarbij tevens spiervezeleigenschappen (metabole karakteristieken en spiervezeltypering) door middel van spierbiopten werden bestudeerd, ging dit gepaard met een toegenomen oxidatieve capaciteit en toegenomen capillarisatie. Beide typen training, met name de fietstraining, leidden daarnaast tot belangrijke vaatfunctieveranderingen, zoals een toename van de diameters en arteriële bloedinstroom van de a. femoralis. Deze metabole en circulatoire adaptaties spelen waarschijnlijk een belangrijke rol bij de veranderingen in vermoeidheidskarakteristieken van deze verlamde spieren.

Verder leek ten gevolge van training de contractiele snelheid toe te nemen, met name na fietstraining en dagelijkse stimulatie met hoge frequenties. Dit werd vooral gekenmerkt door een toegenomen relaxatie-snelheid en een verminderde fusie van 'twitches'. Vanuit proefdieronderzoek is bekend dat slechts bij chronische stimulatie mogelijk veranderingen in spiervezelsamenstelling optreden. Bovendien lijken deze veranderingen doorgaans plaats te vinden in de richting van expressie van 'snel' myosine naar 'langzaam' myosine. Aangezien de fietstraining slechts gedurende 6 weken plaatsvond (18 trainingssessies), is het zeer onwaarschijnlijk dat deze resultaten het gevolg zijn van een veranderde spiervezelsamenstelling. Bij analyse van spierbiopten bleek expressie van myosine zware ketens ook na 3 maanden van dagelijkse training (84 trainingssessies) niet veranderd te zijn. De adaptaties van contractiele eigenschappen lijken eerder het gevolg van aanpassingen in de calciumhuishouding, zoals bijvoorbeeld normalisatie van aan extreme inactiviteit gerelateerde stoornissen van de calciumhuishouding. Dat geldt mogelijk ook voor

de opmerkelijke veranderingen in de stimulatiefrequentie-kracht relatie. De abnormaal hoge krachten bij lage stimulatiefrequenties normaliseerden al na een korte trainingsperiode (2 weken).

In tegenstelling tot deze bevindingen leidde training met langdurende stimulatie met lage frequenties juist tot een afname van de snelheid, een toename in de mate van fusie en werden geen veranderingen in de stimulatiefrequentie-kracht relatie gevonden. Ook na deze vorm van training werden geen veranderingen in de vezelexpressie gevonden. Er werd gesuggereerd dat een veranderde expressie van calcium-ATP-ase, waarvan bekend is dat deze plaatsvindt voorafgaand aan veranderingen in contractiele eiwitten, verantwoordelijk is voor de vertraagde contractiele eigenschappen. Vervolgens zou een dergelijke vertraging de stimulatiefrequentie-kracht relatie naar links doen verschuiven en op die manier adaptaties in de stimulatiefrequentie-kracht relatie als gevolg van een normalisatie van de excitatie-contractie koppeling (activatie), zoals bij de andere trainingen, tegen gaan.

Conclusie

De resultaten beschreven in dit proefschrift hebben duidelijk aangetoond dat een dwarslaesie leidt tot belangrijke veranderingen in de musculatuur en circulatie met gevolgen voor de functionele eigenschappen van de verlamde spieren. Naast verlies van kracht en weerstand tegen vermoeidheid neemt de contractiele snelheid toe. Daarnaast veranderen een aantal contractiele eigenschappen op een andere wijze dan aanvankelijk verwacht. Mogelijk is dit een gevolg van adaptaties in de excitatie-contractie koppeling en de hieraan gerelateerde calciumhuishouding, maar verder onderzoek is nodig om duidelijkheid omtrent de exacte onderliggende mechanismen te verkrijgen.

Verder kan gesteld worden dat, zelfs na een lange periode van inactiviteit, verlamde spieren het vermogen behouden zich aan te passen aan veranderde functionele omstandigheden. Hierbij zijn adaptaties met betrekking tot de weerstand tegen vermoeidheid het meest uitgesproken, maar ook een aantal andere contractiele eigenschappen laten karakteristieke veranderingen zien die lijken te wijzen op adaptaties in calcium-gerelateerde processen.

De resultaten van het onderzoek hebben niet alleen belangrijke implicaties voor personen met een dwarslaesie, maar zijn ook relevant voor andere situaties waarbij inactiviteit plaatsvindt. Hierbij valt te denken aan patiënten die getroffen zijn door verlamming als gevolg van een beroerte of een spierziekte. Deze hoopgevende conclusie heeft belangrijke implicaties voor toekomstige klinische toepassingen van elektrische stimulatie.

Correspondentie-adres promovenda:

Mw. Dr. H.L. Gerrits
FBW, VU Amsterdam
Van der Boechorststraat 9
1081 BT Amsterdam
E-mail: k_gerrits@flow.vu.nl