

PARAGE

Paratonie en Advanced Glycation Endproducts



verenSo
specialisten in
ouderengeneeskunde
Groningen | Drenthe

12-6-2014

Hans Drenth MPt
geriatrie fysiotherapeut / promovendus

Inhoud

- Inleiding op PARAGE
- Paratonie
- AGE's
- AGE's en Motorische functies
- AGE's en Paratonie
- PARAGE onderzoek
- Stand van zaken
- Vragen

Inleiding op PARAGE

Onderzoek van :

Lectoraat Transparante Zorgverlening
Hanzehogeschool Groningen/
Huisartsgeneeskunde UMCG / VU
Brussel/ Alzheimer Nederland

PAR atonia

AGE

Advanced Glycation End products

Paratonie

- Een veelvoorkomende motorische stoornis bij dementie 10% → 90/100%



Souren et al. Neuromotor changes in Alzheimer's disease: implications for patient care. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1997 Jul;10(3):93-8.
Hobbelen et al. Diagnosing paratonia in the demented elderly: reliability and validity of the Paratonia Assessment Instrument (PAI). *Int Psychogeriatr* 2008, 20 (4):840-852

Definitie paratonie

- *Paratonie is een vorm van hypertonie met een onvrijwillige variabele weerstand tegen passief bewegen die voorkomt bij dementie.*
- *De uitingvorm van paratonie kan veranderen met het vorderen van de dementie (Mitgehen \longrightarrow Gegenhalten).*
- *De mate van weerstand verandert met de snelheid van bewegen (langzaam; weinig weerstand, snel; veel weerstand).*
- *De mate van paratonie neemt toe als behandelaar meer kracht gebruikt.*
- *De ernst van de paratonie neemt toe met de progressie van de dementie.*
- *De weerstand kan in elke bewegingsrichting voelbaar zijn (geen patroon)*
- *Geen knipmes-fenomeen.*

- Ontstaan Paratonie onduidelijk
- Centraal neurologische oorzaak
- ?

Prevalence, incidence and risk factors of paratonia in patients with dementia: a one-year follow-up study

Johannes S. M. Hobbelen,^{1,2,3,4,5} Frans E. S. Tan,^{2,6} Frans R. J. Verhey,^{3,8}
Raymond T. C. M. Koopmans⁷ and Rob A. de Bie^{2,4}

Int Psychogeriatr.2011;23 (07):1051-60

- De kans op het ontwikkelen van paratonie in begin stadium dementie is bij patiënten met Diabetes Mellitus bijna 11 keer groter dan bij patiënten zonder DM (OR=10.7)
- Bij zowel DM en AD zijn AGE levels verhoogd
- Relatie en rol AGE's op Paratonie is niet onderzocht

AGE's

- Advanced Glycation Endproducts
- Non enzymatische interactie aminozuren en glucose (versuikerde eiwitten)
- Normaal verschijnsel bij veroudering
- Versneld bij bijv. Alzheimer en DM

Ahmed, N. Et al. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9: 233-245.

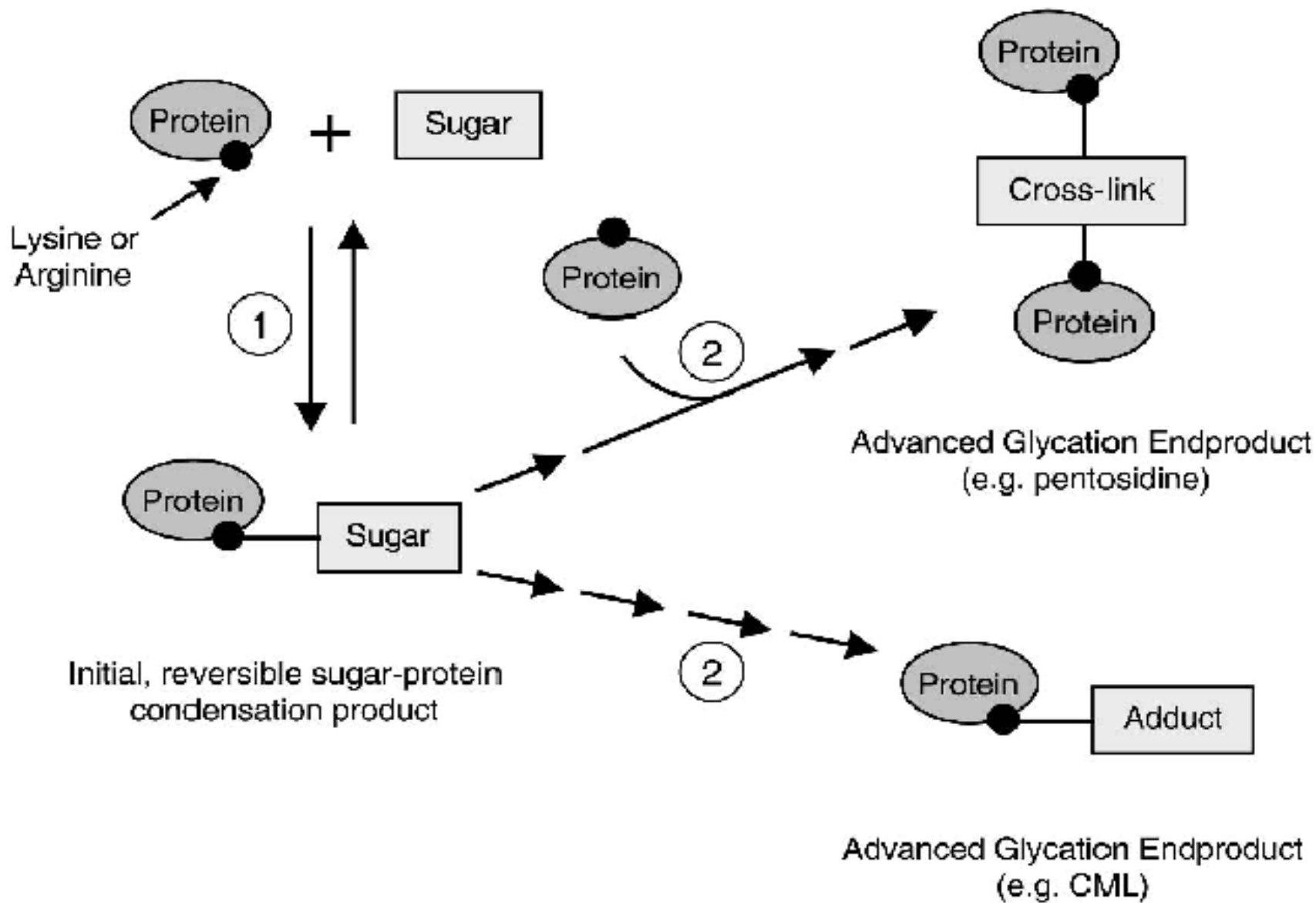
Rahmadi A. Et al. Advanced glycation endproducts as gerontotoxins and biomarkers for carbonyl-based degenerative processes in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):385-391.

Monnier VM et al. Cross-linking of the extracellular matrix by the maillard reaction in aging and diabetes: an update on "a puzzle nearing resolution". *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1043: 533-544

- Filmpje

<http://www.youtube.com/watch?v=oWRgEMDB45s>

- Verschillende AGE's
- Pentosidine en N ϵ -carboximethyl-lysine (CML) best onderzocht
- Non-cross-linking (zoals CML)
- Cross-linking (zoals Pentosidine)



Cross-linking

- Verdikking van de weefsels
- Toename van de mechanische stijfheid
- Verlies van elasticiteit

Avery NC et al. Enzymic and non-enzymic cross-linking mechanisms in relation to turnover of collagen:relevance to aging and exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15: 231-240.

Monnier VM et al. Cross-linking of the extracellular matrix by the maillard reaction in aging and diabetes: an update on "a puzzle nearing resolution". *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1043: 533-544


Kjaer, M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol Rev* 2004; 84: 649-98.

Non cross-linking


Interactie met de celreceptor voor AGE (RAGE) geeft toename:

- Productie van pro-inflammatoire cytokines (zoals interleukine (IL)-6)
- Tumor Necrosis Factor (TNF)-alfa)
- Vrije radicalen

Perifeer weefsel

- Deze inflammatoire processen vertonen een sterke proteolytische activiteit 
- Collageen kwetsbaarder en weefsel stijver

Centraal ZS

- Interactie gevonden tussen AGE's, Amyloid-beta en hypergefosforyleerd tau-protein 
- vorming van microglia en astrocyten die de productie verhoogt van reactieve zuurstof deeltjes, pro-inflammatoire cytokines en stikstof oxide (NO), waardoor neuronale functies worden verstoord

AGE's & motor function

2 acties

1. Systematisch literatuuronderzoek (review);
In welke mate dragen AGE'S bij aan de achteruitgang in motorische functies bij ouderen ?
2. Longitudidaal onderzoek relatie AGE's en paratonie

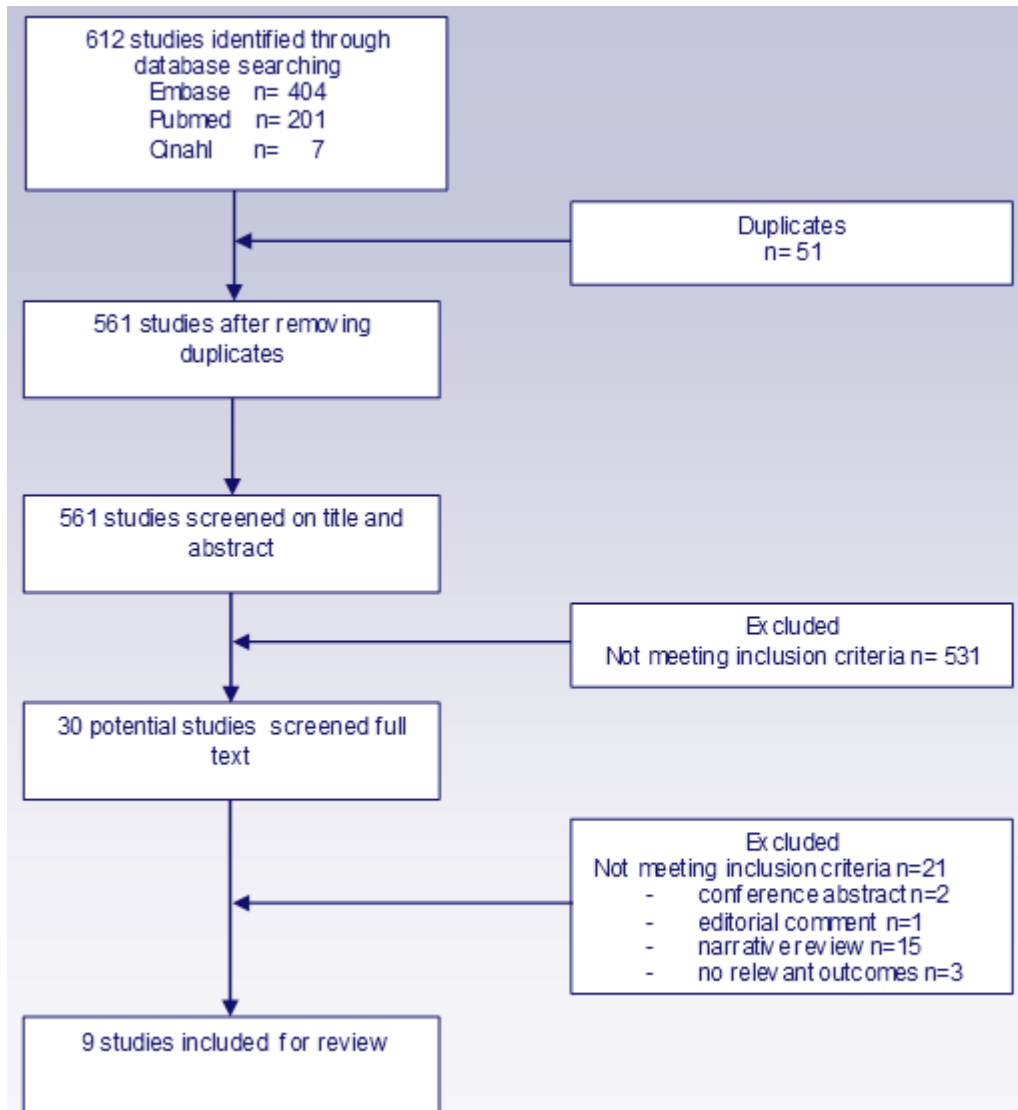
Systematic Review

actie 1

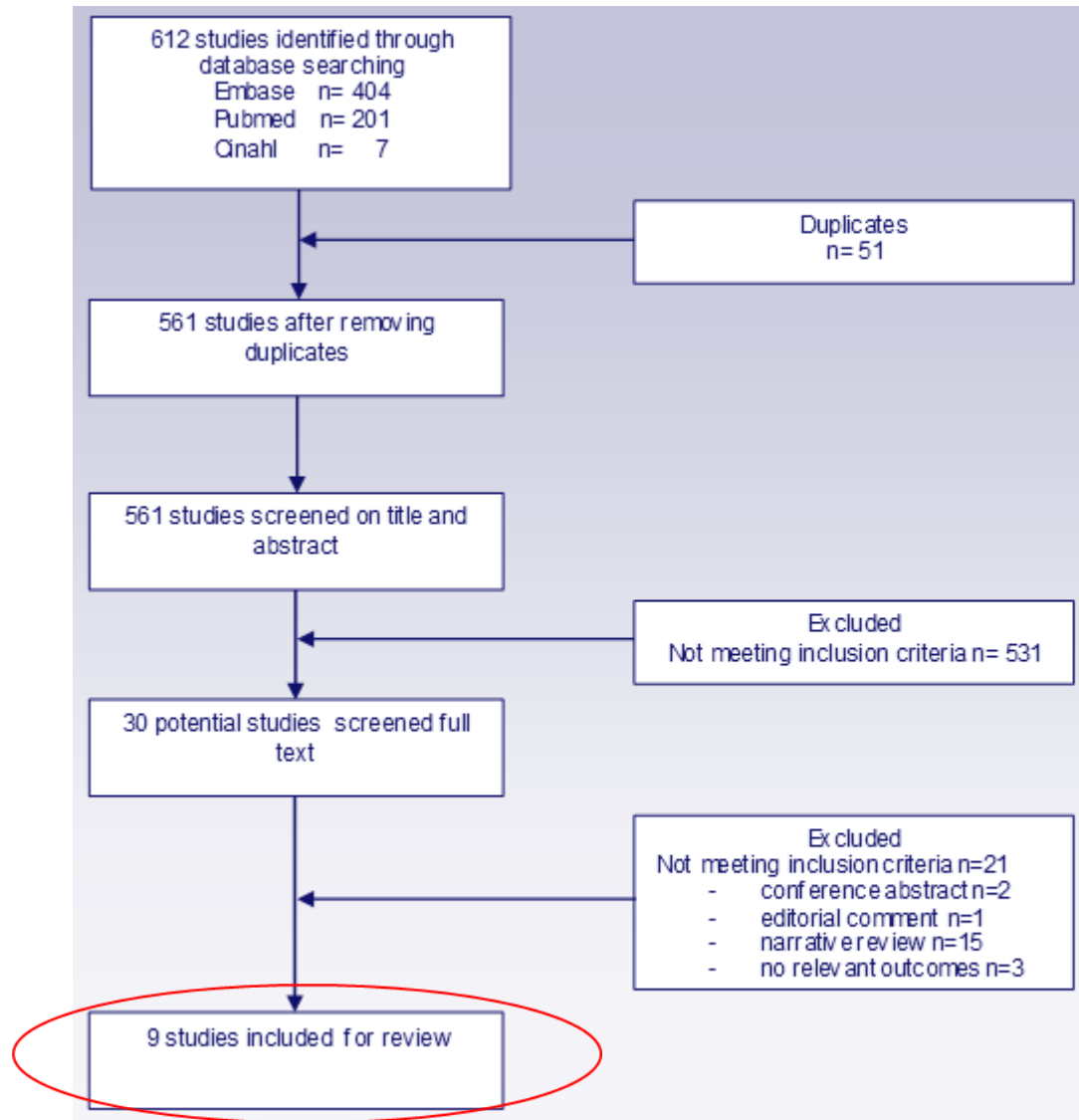
Zoektocht in verschillende databases (2003-2014) met de volgende inclusiecriteria:

- 1) observationeel of interventie studie in peer-reviewed journals
- 2) studies waarin de relatie tussen AGE's en functionele maten op het gebied van fysiek functioneren zoals mobiliteit, lopen, vallen, ADL) of
- 3) studies waarin de relatie tussen AGE's en musculoskeletaal fysiologische uitkomstmaten is beschreven zoals kracht, uithoudingsvermogen, tonus, rigiditeit, stijfheid, vermoeidheid, balans, houding, motorische vaardigheden en range of motion.
- 4) studies in Engels, Nederlands of Duits.
- Dierexperimenteel onderzoek wordt niet meegenomen.

Results



Results



Voorlopige resultaten

AGE's hebben hoogst waarschijnlijk invloed op de motoriek.

AGE's spelen een rol bij:

- Spierfunctie (afname spierkracht, sarcopenie)
- Gewrichtsfunctie (osteoartritis, ROM beperking)
- Stijver en breekbaarder worden van botten, rol bij osteoporose
- Complicaties bij DM, zoals LJM, polyneuropathie

Voorlopige resultaten 2

- (R)AGE's spelen een rol bij centraal neurologische aandoeningen (oa Alzheimer, ALS, Creutzfeldt Jacob, Parkinson)
- Mogelijk (indirect) gevolgen voor de motoriek en ADL

Drenth et al. Advanced Glycation Endproducts Accumulation in Human Tissue Leads to a Decline in Motor Function in Elderly Persons. A systematic Review. In process.

AGE's & paratonie

actie 2

- A longitudinal observational cohort study with a 1-year follow-up in community dwelling early stage Alzheimer dementia patients, with an established diagnosis according to the NINCDS-ARDRA criteria, visiting day-care centers.

PARAGE onderzoek Hypothese

*Increased AGE levels are associated with
the development and progression of
paratonia in Alzheimer's Disease*

Objective

Investigate the degree of association
between the level of AGE's
and
the development and progression of
paratonia in Alzheimer's Disease (AD).

Research questions

- Are elevated levels of AGE's, at baseline and during 12 months follow-up, related to higher incidence of paratonia?
- Are elevated levels of AGE's, at baseline and during 12 months follow-up, related to the severity of and worsening of paratonia?
- Are elevated levels of AGE's, at baseline and during 12 months follow-up, related to the impairment and deterioration of functional status, QOL and mobility?

Methode

- 3 assessments; at baseline, after 6 and 12 months
- 165 Community dwelling AD patients with an established diagnosis according to the NINCDS-ADRDA criteria visiting day-care facilities
- Able to walk 10 meters unassisted (walking aid is allowed)
- GDS Reisberg score of 2, 3, 4 or 5
- Having a plain coloured skin (Caucasian) (due to the limitations of the AGE-reader device)
- Not using psychotropic drugs, as these drugs can possibly mimic paratonic rigidity.

Outcomes

Primary outcomes

- Paratone (PAI)
- Ernst paratone (MAS)

Endpoint outcome > AGE level (AGE reader)

Paratonia Assessment Instrument (PAI)



Paratonia Assessment Instrument

(PAI) interrater reliability of Cohen's κ ranging from 0.625 to 1

- Er is een onvrijwillige variabele weerstand tegen passief bewegen
- De mate van weerstand is afhankelijk van de snelheid van bewegen; snel bewegen geeft veel weerstand, langzaam bewegen geeft weinig weerstand
- Er is geen knipmesfenomeen
- De weerstand tegen passief bewegen kan in elke bewegingsrichting voelbaar zijn
- De weerstand moet voelbaar zijn in 2 richtingen in 1 ledemaat of in 2 verschillende ledematen

Ernst van paratonie

gemodificeerde Ashworthschaal intrarater reliability: Kendall's Tb .62-.80 and interrater

reliability: Kendall's Tb .72-.77

Waardenburg et al 1999

- 0= normale tonus, passief bewegen normaal mogelijk
- 1= licht verhoogde tonus met lichte weerstand bij passief bewegen
- 2= matig verhoogde tonus met matige weerstand bij passief bewegen
- 3= ernstig verhoogde tonus met zware weerstand bij passief bewegen
- 4= zeer ernstig verhoogde tonus waarbij passief bewegen vrijwel niet mogelijk is.

AGE reader measurement



Valid and reliable; Meerwald 2004
Circulating AGE's in serum correlates ($r=0.7$) with AGE's in tissue and changes in collagen. [Stitt 1997, Uribarri 2007].

Outcomes 2

Secondary outcomes

- Functional mobility (Timed Up and Go)
- QOL (QOL-AD)
- Activities of daily life (Groningen Activity Restriction Scale (GARS) and the Barthel Index)
- levels of daily activity (assessed with a pedometer; Yamax Digiwalker).

Outcomes 3

Other study parameters

- Gender, age, date of dementia diagnosis, comorbidity (chart diagnosis, including the presence of diabetes mellitus) and the use of medication
- Global Deterioration Stage (GDS)
- Mini Mental State Examination (MMSE)

Analyses

First research question

- longitudinal logistic regression to test for the association between AGE's and the log odds of paratonia

Second research question

- longitudinal multinomial regression analysis by generalized estimation equations for the association between AGE's and the severity of paratonia

Analyses

Third research question

- three mixed model analyses with subsequently the TUG, GARS, QOL-AD and levels of daily activity (Yamax) as response variable at three time points
- All analyses will be corrected for gender, age, date of dementia diagnosis, the presence of Diabetes mellitus, GDS and MMSE.

The innovative scientific results



more insight into;

- The extend in which AGE accumulation forms a risk factor for the development and increase of paratonia in AD
- The level of association between the functional mobility, QOL and active daily lifestyle and AGE accumulation and paratonia.

The innovative scientific results 2

If the hypothesis of an association between AGE's and paratonia is true \longrightarrow explore new possibilities to prevent or postpone paratonia;

- prevention of further accumulation
- cleavage of already formed AGE's
- or AGE inhibition with drug targeting AGE levels
- possibly in combination with physiotherapy \longrightarrow

regular physical exercise could attenuate the formation and accumulation of AGEs in the human tissue

Avery NC et al. Enzymic and non-enzymic cross-linking mechanisms in relation to turnover of collagen: relevance to aging and exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15: 231-240.

Magalhaes, et al. Involvement of advanced glycation end products in the pathogenesis of diabetic complications: the protective role of regular physical activity. *European Review of Aging and Physical Activity* 2008; 5: 17-29.

Yoshikawa T, et al. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. *Med Sci Monit* 2009;15(6):PH65-73

Stand van zaken

- 20 organisaties toegezegd
- Noord, Oost en midden Nederland
- Maart eerste metingen begonnen



- 2015 analyse + artikel
- Vervolg onderzoek

Bedankt voor uw aandacht





**Hanzehogeschool
Groningen**
University of Applied Sciences

Nog mee doen ?

J.C. (Hans)Drenth MPt

Promovendus

Postbus 3109

9701DC Groningen

j.c.drenth@pl.hanze.nl

h.drenth@zuidoostzorg.nl

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstremgeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• Alzheimer Nederland•••