



**UHASSELT**

KNOWLEDGE IN ACTION

## **Faculteit Geneeskunde en Levenswetenschappen**

master in de revalidatiewetenschappen en de  
kinesithérapie

### ***Masterthesis***

#### ***Intrinsieke spieraanpassingen door disuse***

**Arne Budo  
Gregory Roets**

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesithérapie

#### **PROMOTOR :**

dr. Pieter VAN NOTEN



**UHASSELT**

KNOWLEDGE IN ACTION

[www.uhasselt.be](http://www.uhasselt.be)  
Universiteit Hasselt  
Campus Hasselt:  
Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt  
Campus Diepenbeek:  
Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

**2017**  
**2018**



# **Faculteit Geneeskunde en Levenswetenschappen**

master in de revalidatiewetenschappen en de  
kinesitherapie

## ***Masterthesis***

### ***Intrinsieke spieraanpassingen door disuse***

**Arne Budo**

**Gregory Roets**

Eerste deel van het scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie

### **PROMOTOR :**

dr. Pieter VAN NOTEN



## De intrinsieke spieraanpassingen door disuse

**Onderzoeksvraag:** Welke intrinsieke spier- en spiervezelaanpassingen treden op na disuse die invloed hebben op de kracht van de spieren?

### Highlights:

- De spieraanpassingen door disuse werden uitsluitend onderzocht in de spieren van de achterpoten van muizen en ratten.
- Van alle geïnccludeerde studies werd enkel informatie verwerkt waarbij muizen en/of ratten werden blootgesteld aan disuse door een middel van Hindlimb Suspension of immobilisatie. De invloed van herstel en beweging na disuse werd niet besproken.
- De aaneenschakeling van alle onderzochte en bekomen spieraanpassingen door disuse, zullen als gevolg leiden tot krachtvermindering van de besproken spieren.
- Naast deze literatuurstudie die onderzoek doet over de intrinsieke spieraanpassingen door disuse bij gezonde muizen en ratten, loopt er momenteel ook een studie die de effecten van Multiple Sclerose op de spieraanpassingen onderzoekt. De resultaten van beide studies zullen worden vergeleken om verschillen en/of gelijkenissen in de spieraanpassingen op te sporen.
- Toekomstige studies kunnen zich richten naar de voorpoten van muizen en/of ratten, hoe deze zich zullen gedragen wanneer ze op een gelijke manier worden blootgesteld aan disuse.

**Studenten:** Budo Arne en Roets Gregory

**Promotor:** Dr. P. Van Noten



## **Situering**

Dit is een literatuurstudie die plaatsvindt binnen het onderzoeksdomein Musculoskeletale revalidatie, met als onderwerp “De intrinsieke spieraanpassingen door disuse”. Dit is tevens het eerste deel van een masterproef in de opleiding revalidatiewetenschappen en kinesitherapie aan de Universiteit Hasselt. Dit is een duo-thesis waarbij de onderzoeksvraag en de zoekstrategie zijn opgesteld met behulp van promotor Dr. P. Van Noten. Er werd gekozen voor het central format.

Naast deze literatuurstudie waarnaar onderzoek wordt gedaan over de spiervezelaanpassingen bij disuse bij een gezonde populatie, wordt er een gelijkaardige studie uitgevoerd naar de effecten van MS op deze spiervezelaanpassingen. De resultaten van beide studies worden met elkaar vergeleken om zo mogelijke verschillen op spiervezel niveau te onderzoeken. Er zijn al enkele aanpassing beschreven bij MS maar het is onduidelijk of deze enkel afkomstig zijn door disuse. De vraag die men hierbij stelt is dat spieraanpassingen die MS patiënten ervaren, door disuse ontstaan of onderdeel zijn van het ziektemechanisme van MS. Welke spiervezelaanpassingen zijn dit dan en welke van deze aanpassingen komen overeen wanneer we de effecten van disuse vergelijken met de effecten van MS. Zijn de spieraanpassingen bij MS en disuse hetzelfde? Om dit te weten te komen, dient men na te gaan welke intrinsieke spieraanpassingen optreden na disuse bij gezonde personen, en welke intrinsieke spieraanpassingen optreden bij MS. In deze thesis zullen enkel die spiervezelaanpassingen besproken worden die te maken hebben met disuse.

Tijdens het tweede deel van deze literatuurstudie zullen de onderzoekers de spierkracht bij muizen meten die voor een bepaalde periode een vorm van disuse zullen ervaren. Dit zal plaatsvinden in het studiecetrum voor revalidatieonderzoek (REVAL) in Diepenbeek onder supervisie van promotor Dr. P. Van Noten.



## Deel 1: Literatuurstudie

<b>1</b>	<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Inleiding</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Methode</b>	<b>11</b>
3.1	Vraagstelling	11
3.2	Literatuursearch	11
3.2.1	PubMed	11
3.2.2	WoS	12
3.3	Selectie criteria	12
3.4	Kwaliteitsbeoordeling	13
3.5	Data-extractie	14
<b>4</b>	<b>Resultaten</b>	<b>15</b>
4.1	Resultaten literatuursearch	15
4.2	Resultaten kwaliteitsbeoordeling	16
4.2.1	Checklists	16
4.2.1.1	Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale	16
4.2.2	Bias	16
4.2.3	Sterkte-zwakke analyse	17
4.3	Resultaten data-extractie	17
4.3.1	Vezeltypeshift	17
4.3.2	Kracht	18
4.3.3	Krachtopbouw	19
4.3.4	Vermoeidheid	20
<b>5</b>	<b>Discussie</b>	<b>23</b>
5.1	Reflectie kwaliteit studies	23
5.2	Reflectie over bevindingen in functie van Onderzoeksvragen	23
5.2.1	Vezeltypeshift	24
5.2.2	Kracht	25
5.2.3	Krachtopbouw	26
5.2.4	Vermoeidheid	28
5.2.5	Duur van disuse	29
5.3	Reflecties over de sterkte en beperkingen van literatuurstudie	29
5.4	Aanbevelingen voor toekomstige studies	30
<b>6</b>	<b>Conclusie</b>	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>Referentielijst</b>	<b>33</b>
<b>8</b>	<b>Bijlagen</b>	<b>39</b>



## Deel 2: Onderzoeksprotocol

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>103</b>
<b>2</b>	<b>Doel onderzoek</b>	<b>105</b>
2.1	Onderzoeksvragen	105
2.2	Hypothesen	105
<b>3</b>	<b>Methode</b>	<b>107</b>
3.1	Onderzoeksdesign	107
3.2	Participanten	107
3.2.1	Inclusiecriteria	107
3.2.2	Exclusiecriteria	107
3.2.3	Rekrutering	107
3.3	Medische ethiek	107
3.4	Interventie	107
3.5	Uitkomstmaten	111
3.5.1	Primaire uitkomstmaten	111
3.5.2	Secundaire uitkomstmaten	111
3.6	Data-analyse	111
<b>4</b>	<b>Time planning</b>	<b>113</b>
<b>5</b>	<b>Referentielijst</b>	<b>115</b>
<b>6</b>	<b>Bijlagen onderzoeksprotocol</b>	<b>117</b>

## Deel 1: Literatuurstudie

### 1 ABSTRACT

**Achtergrond:** Spierweefsel is gevoelig aan prikkels uit de omgeving, zoals een trainingsprikkel. Hierbij ontstaat de opbouw van spierweefsel. Het omgekeerde gebeurt bij disuse. Er wordt spierweefsel afgebroken wat leidt tot verval. Een dergelijke vorm van inactiviteit wordt in deze literatuurstudie beschreven als disuse. Door disuse is het geweten dat de spierkracht, spiermassa, cross-sectionele doorsnede etc. zullen dalen en dat er een vezeltypeshift zal ontstaan. Om hier verder op in te gaan, zal deze literatuurstudie zich baseren op deze intrinsieke spieraanpassingen en zullen objectieve uitkomstmaten worden weergegeven.

**Methode:** Er werd gebruik gemaakt van de databanken Pubmed en Web of Science om de artikels uit de zoekstrategie op te zoeken. Zoektermen met betrekking tot 'spierkracht', 'spieraanpassingen', 'spieratrofie' en 'disuse' gerelateerde termen werden gecombineerd door middel van Boolean Operators. Na het screenen op titel en abstract werden 42 artikels overgehouden. Nadien werd er nog op mensen en bovenste lidmaat geëxcludeerd. De kwaliteitsbeoordeling werd op de overgebleven 20 artikels uitgevoerd door middel van checklists, en mogelijke biases werden vastgesteld. Ten slotte werd er nog een sterkte-zwakke analyse uitgevoerd.

**Resultaten:** Twintig artikels werden na het lezen en toepassen van vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria geïnccludeerd in deze literatuurstudie. Deze zijn beschreven in de data-extractie tabel.

**Discussie en conclusie:** Uit de resultaten blijkt dat er door de samenhang van de verschillende spieraanpassingen een daling van de spierkracht ontstaat. Dit gebeurt al snel na een periode van hindlimb suspension (HLS) of immobilisatie (IMM). Daarnaast zal er ook een vezeltypeshift ontstaan van trage type I, naar snelle type II vezels.

**Doel van het onderzoek:** Door middel van HLS zal er disuse van de spieren ontstaan. Hierdoor zullen er spieraanpassingen gebeuren die invloed hebben op de kracht van de spieren. Deze spieraanpassingen zullen worden beschreven.

**Operationalisering onderzoeksvraag:** De intrinsieke spier- en spiervezelaanpassingen die na disuse ontstaan, zullen worden beschreven in functie van de kracht van de blootgestelde spieren.

**Belangrijkste keywords:** Disuse, hindlimb suspension, immobilisation, Cross-sectional area (CSA), fatigue, muscle strength, Myosine Heavy Chain (MHC), actine, fiber type I, fiber type II



## 2 INLEIDING

Disuse kan omschreven worden als een verminderde activiteit ten opzichte van een normaal dagelijks patroon (Bodine, 2013). Disuse wordt nooit gezien als een pathologie of aandoening op zichzelf. Het ontstaat als gevolg van bepaalde ziektebeelden waardoor inactiviteit wordt uitgelokt met als gevolg dat de spieren van het lichaam steeds aan disuse worden blootgesteld. Met andere woorden, de volledige persoon, of delen van het lichaam van de volledige persoon worden inactief en vertonen minder spieractiviteit. Disuse is dus geen aandoening op zich, maar een belangrijk gevolg van bepaalde pathologieën.

Zo wordt vaak gesuggereerd dat disuse als gevolg van multiple Sclerose (MS), verantwoordelijk is voor de intrinsieke spieraanpassingen bij MS. Personen met MS ervaren spieratrofie, een sneller optredende vermoeidheid en een afname van de dwarsdoorsnede van spieren (CSA) en kracht. Er is echter een centrale component (demyelinisatie) die een grote rol speelt bij MS, die niet aanwezig is bij disuse. De intrinsieke spieraanpassingen die voorkomen bij MS kunnen zo mogelijks niet enkel door disuse, maar door de aandoening zelf veroorzaakt worden (Kent-Braun, Ng, Castro, Weiner, Gelinis, Dudley, and Miller, 1997; Wens, Eijnde, & Hansen, 2016).

Disuse, inactiviteit, sarcopenie en sedentariteit worden vaak door elkaar gebruikt. Echter is sarcopenie geassocieerd met ouderdom (Narici & Maffulli, 2010) en sedentariteit met de effecten van langdurig stilzitten. De term sedentariteit doelt op het aannemen van een sedentaire levensstijl. Dit wordt beschreven als de periode waarin men niet beweegt, of met andere woorden, ligt of zit (Fisher et al., 2012). Het is aannemelijk dat wanneer deze personen voor lange duur sedentair zijn, de spieren van het lichaam aan disuse worden blootgesteld. Sarcopenie ofwel het verlies van spierkracht en spiermassa kan beschouwd worden als het gevolg van ouderdom en ouderdoms gerelateerde inactiviteit (Narici & Maffulli, 2010). Thompson (2002) definieert sarcopenie als een ziekte van senescentie waarbij ook een toegenomen vermoeidheid optreedt. Sarcopenie wordt volgens Narica & Maffulli (2010) uitgedrukt als een daling in zowel de spiervezel CSA (atrofie) als een daling in het aantal spiervezels. De daling in CSA en dus het verlies van spiermassa wordt als atrofie beschreven. Frontera & Ochala (2015) vonden een afname van type II spiervezels, maar ook een daling in het aantal satellietcellen (vooral in type II). Verder beschreef Thompson (2002) een verlies aan mitochondriën. Aangezien het verlies gelinkt is aan de daling van de fysieke activiteiten, kan deze door training worden geremd (Frontera & Ochala, 2015). Typisch bij ouderdom is dat er naast het verlies van spierweefsel, een opeenstapeling van intramusculair vet- en bindweefsel ontstaat, wat ook wel bekend staat als myosteatoses (Narici & Maffulli, 2010).

Een sedentaire levensstijl kan zowel bij jongeren als volwassenen voorkomen waarbij de negatieve gezondheidseffecten voor beide groepen vergelijkbaar zijn (de Rezende, Rey-Lopez, Matsudo, & do Carmo Luiz, 2014; Gordon, Kelleher, & Kimball, 2013). Het is namelijk geweten dat er een verminderde metabolische activiteit plaatsvindt wanneer men langdurig inactief is (Chan & Vallbona, 2003). Volgens de Rezende et al. (2014) is de prevalentie van een sedentaire levensstijl vergeleken met andere leeftijdsgroepen het hoogst bij de oudere populatie, > 60 jaar.

Spierweefsel is sterk afhankelijk van het gebruik. Zo zorgen training en inactiviteit voor een respectievelijke groei of afname van spierweefsel. Na een positieve prikkel, zullen er adaptaties ontstaan in zowel het intra-

cellulaire als het extracellulaire milieu van spierweefsel, zichtbaar op zowel morfologisch als histologisch niveau (Degens & Always, 2006). In tegenstelling tot uithoudingstraining waarbij de spier zal verbeteren in zuurstofverbruik maar niet in omvang of krachtproductie (Frontera & Ochala, 2015), zal krachttraining een spier doen groeien in omvang. Dit wil zeggen dat er extra spierweefsel wordt aangemaakt (Cho, Kim, & Song, 2016) en er met andere woorden een anabolisch effect geïnduceerd wordt waardoor de CSA van individuele spiervezels zal toenemen. Dit wordt als hypertrofie gedefinieerd.

Gezien er verschillende types spiervezels bestaan voor verschillend type spierwerk, zal het trainingstype ook een verschillend effect hebben op de verschillende spiervezels. Typisch bestaat een spier uit een verzameling van spiervezeltypes (I, IIa, IIb, IIx) die in een bepaalde verhouding aanwezig zijn, afhankelijk van het gebruik van de spier. Zo zal een spier die vaak en langdurig gebruikt wordt (uithouding) typisch bestaan uit trage type I vezels. Voorbeelden zijn spieren met een posturale functie, de anti-zwaartekracht spieren, zoals de soleus. Een spier die een minder belangrijke rol speelt bij posturale stabiliteit, zal een grotere proportie type IIb vezels bezitten. Deze hebben geen nood aan uithouding maar moeten snel kunnen contraheren, een voorbeeld hiervan is de extensor digitorum longus (Boonyarom, Kozuka, Matsuyama, & Murakami, 2009). Door inactiviteit wordt zowel de krachtprikkel als de uithoudingsprikkel geïnhibeerd, waardoor de spier waarschijnlijk omgekeerd reageert als op beide soorten van trainingen.

Inactiviteit is daarom een beter synoniem aangezien disuse in een experimentele setting vaak uitgelokt wordt door bedrust, immobilisatie, en hindlimb suspension (het ophangen van de onderste extremiteit van het lichaam zodat het slechts beperkt gebruikt kan worden) (Cho, Kim, & Song, 2016). Deze termen zullen in deze literatuurstudie door elkaar worden gebruikt gezien ze allen tot een verminderd gebruik van de spieren leiden, maar wel nog steeds activiteit toelaten (Chan & Vallbona, 2003).

Bij immobilisatie (IMM) is er een fysieke restrictie of limitatie aan de bewegingsvrijheid van het lichaam of de ledematen. Vaak worden hiervoor splints of gipsmaterialen gebruikt, waardoor het nog mogelijk is om een isometrische contractie van de spieren te verkrijgen (Cho et al., 2016).

Bed rust (BR) wordt vaak vergeleken met ruimtereizen en HLS, omdat de manier van verminderde spieractiviteit hetzelfde is. De personen (of dieren) in kwestie kunnen nog steeds isometrische en dynamische contracties uitvoeren en zich minimaal bewegen.

Hindlimb suspension (HLS) gebeurt voornamelijk in een dierlijke opstelling waarbij het achterste deel van het lichaam opgehangen wordt aan een kooi, waardoor de muizen en/of ratten zich enkel nog maar met hun voorste poten kunnen voortbewegen. Ook nu is er nog steeds een contractie van de spieren van de opgehangen poten mogelijk (Cho et al., 2016). Echter wordt de externe weerstand van de zwaartekracht quasi volledig weggenomen. Voornamelijk HLS en BR worden gebruikt om inactiviteit te imiteren (Kim & Thompson, 2013). Gewichtloosheid zoals bij ruimtevluchten, waar bewegingen niet gelimiteerd zijn, maar de zwaartekracht geen invloed heeft, zorgt ook voor disuse (Chan & Vallbona, 2003). Gezien de beperkte relevantie van gewichtloosheid in het dagelijks leven, gaan we niet verder in op deze vorm van disuse.

Naast aanpassingen op spierniveau treden er op neuromusculair, vasculair, moleculair en metabolisch vlak ook veranderingen op. Deze literatuurstudie bespreekt enkel de aanpassingen op het musculaire niveau. Er

zal worden onderzocht in hoeverre veranderingen in spierkracht, spiermassa, vermoeidheid en verschillende soorten spiervezels zullen optreden na blootstelling aan disuse. Tevens is het belangrijk om de musculaire veranderingen te kennen met het oog op revalidatie. Veranderingen op celniveau, veranderingen in DNA en RNA, etc. treden ook op na een model van disuse. Hoewel deze studie zich daar niet op focust, wil het niet zeggen dat deze veranderingen minder belangrijk zijn.

Verder zullen deze resultaten interessant zijn om de vergelijking te maken met een andere studie die enkel musculaire veranderingen onderzoekt waar het ziektebeeld MS voorkomt (zie situering).

Het doel van deze systematische review is het onderzoeken welke intrinsieke spiervezelaanpassingen er optreden wanneer de spier tijdens een bepaalde periode aan fysieke inactiviteit (disuse) wordt blootgesteld. Er zal onderzocht worden welke intrinsieke aanpassingen een invloed hebben op de kracht en krachtgeneratie van een spier. Verder zal er besproken worden of deze aanpassingen enkel te zien zijn in het begin van het disuse proces, en in hoeverre dit proces aan bod komt.



### 3 METHODE

#### 3.1 VRAAGSTELLING

De onderzoeksvraag van deze literatuurstudie bespreekt welke musculaire adaptaties voorkomen na een periode van disuse. Dit op vlak van spierkracht en spieruithoudingsvermogen, en is er dan ook een verschil op korte en lange termijn?

#### 3.2 LITERATUURSEARCH

Er werden twee databases gebruikt voor deze literatuursearch: PubMed en Web of Science (WoS). Om de zoekopdracht toe te passen, werd eerst een PICO opgesteld:

P: Healthy subjects

I: Disuse (Immobilization, hindlimb suspension, bed rest, inactivity)

C: No disuse

O: Muscle strength

De volgende Mesh-termen werden gecombineerd voor beide databanken:

- Muscle strength OR muscle force OR muscle fatigue
- Immobilization OR bed rest OR hindlimb suspension OR disuse
- Muscle adaptations
- Muscle atrophy OR muscle wasting
- Skeletal muscle fiber

De volgende zoekstrategie werd bekomen:

**Pubmed:** ((((((((((muscle strength[MeSH Major Topic] OR muscle strength)) OR muscle force)) OR ((muscle fatigue) OR muscle fatigue[MeSH Major Topic]))) AND ((((((hindlimb suspension[MeSH Major Topic] OR hindlimb suspension)) OR ((bed rest) OR bed rest[MeSH Major Topic])) OR (((immobilisation) OR immobilization[MeSH Major Topic] OR immobilization)) OR ((disuse[MeSH Major Topic] OR disuse))) AND (((muscle atrophy) OR muscle atrophy[MeSH Major Topic]) OR muscle wasting)) AND ((muscle adaptation) OR ((muscle adaptations[MeSH Major Topic] OR muscle adaptations))) AND (((skeletal muscle[MeSH Major Topic] OR skeletal muscle)) OR ((skeletal muscle fiber) OR muscle fiber, skeletal[MeSH Major Topic])).

**WoS:** Advanced search: ((TS=muscle strength OR TS=muscle force OR TS=muscle fatigue) AND (TS=muscle atro\* OR muscle wasting) AND (TS=muscle adaptation\*) AND (TS=disuse OR TS=inactivity OR TS=bed rest OR TS=immobili\* OR TS=hindlimb suspension) AND TS=skeletal muscle fiber\*)

##### 3.2.1 PUBMED

Aan de hand van de PICO werd de zoekopdracht opgedeeld in vijf aparte groepen. Er werd telkens nagegaan of er een Mesh beschikbaar was van een bepaalde zoekterm. Indien dit het geval was, werd de Mesh gecombineerd met de gewone zoekterm via een 'OR'.



Als eerste werd gezocht naar 'muscle strength' 'OR' 'muscle strength' [Mesh]. Deze werd gecombineerd met 'muscle force' d.m.v. 'OR'. Dit geheel werd uiteindelijk gecombineerd met 'Muscle fatigue' [Mesh].

Het tweede deel van de zoekstrategie bestond uit de verschillende disuse modellen. Hindlimb suspension, Bed rest, immobilization/immobilisation en disuse werden hierbij gebruikt. Er werd eerst voor de modellen apart gekeken of er een Mesh-term bestond. Indien dit het geval was, werd de Mesh-term eerst afzonderlijk gecombineerd met de gewone zoekterm via 'OR'. Nadien werden al deze modellen gecombineerd met elkaar via 'OR' om nadien het geheel te combineren via 'AND' met de eerste termen.

Als derde werd gezocht naar de soorten adaptaties. Eerst werd 'muscle atrophy'/'muscle atrophy'[Mesh] gecombineerd met 'muscle wasting'. Deze werd dan via 'AND' gecombineerd met 'Muscle adaptation(s)' (ook hier werden de gewone zoektermen eerst afzonderlijk gecombineerd met de Mesh-termen indien deze beschikbaar waren).

De vierde groep bestond uit de termen 'muscle adaptation' en 'muscle adaptations'. Eerst werd 'muscle adaptations' gecombineerd met zijn Mesh-term via 'OR', om nadien deze samen te voegen met 'muscle adaptation'.

In het vijfde en laatste deel van de zoekstrategie werd gezocht naar spierniveau of spiervezel niveau. 'Skeletal muscle' werd eerst gecombineerd met zijn Mesh-term via 'OR'. Hierna werd hetzelfde gedaan voor 'muscle fiber, skeletal'. Beide werden nadien gecombineerd met 'OR' om uiteindelijk het geheel te combineren met de voorgaande termen via 'AND'. Een gedetailleerde beschrijving van de zoekstrategie staat uitgeschreven in bijlage: Tabel 1.

### 3.2.2 WoS

De zoektermen zijn allen als een Topic (TS) ingegeven bij het vakje 'advanced search'. Als eerste zoekterm werd er gezocht naar de afhankelijke variabele zoals muscle strength, muscle force en muscle fatigue. Deze werden gecombineerd in een groep door middel van de Boolean operator 'OR'. Nadien zijn alle mogelijke termen gebruikt die disuse kunnen uitlokken samengezet in een groep en gecombineerd met 'OR'. Dit zijn de MeSH termen 'disuse', 'inactivity', 'bed rest', 'immobili\*' en 'hindlimb suspension'. Bij de term immobilisation werd een sterretje geplaatst, zo werd er gezocht naar alle mogelijkheden waarbij immobili\* achter het sterretje anders werd geschreven.

De derde groep bestond uit 'muscle atro\*' en 'muscle wasting'. Deze werden ook gecombineerd met 'OR'. Als laatste werden 'skeletal muscle fiber\*' en 'muscle adaptation\*' als alleenstaande termen gebruikt, zodat deze termen in alle artikels worden besproken. Alle groepen zijn daarna gecombineerd met de Boolean operator 'AND'. Een gedetailleerde beschrijving van de zoekstrategie staat uitgeschreven in bijlage: Tabel 2.

### 3.3 SELECTIE CRITERIA

Het doel is het onderzoeken van intrinsieke veranderingen op musculair niveau na disuse. Omdat disuse een breed begrip is, hebben we een aantal exclusiecriteria opgesteld om onze zoekstrategie te verkleinen. Wanneer een artikel niet over disuse, hindlimb suspension, bed rest of immobilisatie sprak, werd het geëxcludeerd. Disuse omwille van aandoeningen zoals fractures of ziekten werd ook geëxcludeerd. Er was enkel

interesse naar een gezonde populatie. Omdat ook enkel musculaire veranderingen werden nagegaan, werden al de artikels die over tendineuze, neurale of vasculaire veranderingen spraken ook geëxcludeerd.

Sarcopenie wordt geassocieerd met ouderdoms gerelateerde inactiviteit. Om deze reden werden alle artikels die onderzoek naar sarcopenie deden geëxcludeerd. Moleculaire veranderingen werden geïnccludeerd mits ze kracht en CSA als uitkomstmaat gaven. Indien dit niet het geval was, werden deze artikels eveneens geëxcludeerd.

Verder werd er nog geëxcludeerd op mensen en bovenste lidmaat. De reden hiervoor is dat er enkel interesse is in de achterpoten van muizen en/of ratten. Voor een overzicht van de geëxcludeerde studies, zie bijlage: Tabel 3.

### 3.4 KWALITEITSBEOORDELING

Onder de geïnccludeerde artikels zijn er 14 Randomised Control Trials (RCT), drie reviews, één systematic review, één report, één cohort en één clinical commentary. De screening van de artikels werd door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar uitgevoerd, zowel voor screening, sterkte-zwakke analyse als bias detectie. Na het screenen werden de bevindingen onderling overlegd tot er een consensus werd bereikt.

De RCT's werden beoordeeld met de Physiotherapy Evidence Database Scale (PEDro). Een voorbeeld is terug te vinden in de bijlagen: Figuur 1. De PEDro schaal bestaat uit 11 items die beoordeeld worden met 'ja' (score één) of 'nee' (score nul). Een score hoger of gelijk aan zes, duidt op een hoge kwaliteit van de studie. Wanneer een RCT onder zes scoort, duidt dit op een lage kwaliteit. Bij criterium C3, scoren alle geïnccludeerde artikels een score één. Deze score werd automatisch gegeven wanneer een artikel dit niet vermeld. Criterium C5 scoorden alle artikels een één op. Dit omdat muizen en/of ratten vanzelfsprekend geblindeerd zijn, mits deze dieren niet weten of ze in de experimentele of controlegroep zitten.

Om de reviews (en systematische reviews) op kwaliteit te beoordelen, werd de Documentation Review checklist gebruikt (bijlage: Figuur 2). Deze checklist bestaat uit 23 items waarbij 'ja' of 'nee' aangeduid moet worden. Wanneer een artikel een score van 70% of meer haalde, werd deze studie als hoge kwaliteit gezien. Wanneer een item 'yes' scoorde, werd een punt gegeven. Zo werd een percentage uitgerekend. Bij '/' werd het eindtotaal met één verminderd.

Om de case-report te beoordelen (bijlage: Figuur 3) werd gebruik gemaakt van de JBI Critical Appraisal Checklists for Case Reports. Hier worden acht items beoordeeld met 'ja', 'nee', 'niet van toepassing' (n.v.t.) of 'onduidelijk'. Een score van vijf of meer duidt op een hoge kwaliteit van de studie. Een score lager dan vijf geeft aan dat de studie van lage kwaliteit is. De eindscore wordt berekend met de items waar één of nul gescoord is dus items met "/" werden niet meegerekend. Een item dat onduidelijk bleef, werd meegerekend als score nul.

Ter beoordeling van de cohortstudie (bijlage: Figuur 4) werd beroep gedaan op de JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies. Het beoordelen van deze checklist is hetzelfde als beschreven bij de reportstudie. De cohort checklist heeft echter 11 items in plaats van acht. Hier werd dezelfde methode gebruikt voor het berekenen van de eindscore als beschreven bij de case-report. De cut-off score voor het bepalen van

hoge of lage kwaliteit wordt bepaald door de score om te zetten in een percentage. Zeventig procent of hoger wijst op een hoge kwaliteit.

Ter beoordeling van de clinical commentary (bijlage: Figuur 5) werd beroep gedaan op de Checklist for Clinical Commentary. Deze lijst bestaat uit vijf hoofditems, met enkele subitems. Er dient een kruisje geplaatst te worden indien het artikel aan het item voldoet. Per (sub)item dat één scoorde, werd een punt gegeven. De behaalde punten werden omgezet naar een percentscore. Zeventig procent of meer wijst op een hoge kwaliteit. Minder dan 70% wijst op een lage kwaliteit.

Vervolgens werd er gescreend op het risico van bias. Er wordt gesproken over een bias wanneer externe factoren een negatieve invloed hebben op de uitkomstmaten van het onderzoek. Bij een mogelijke aanwezigheid van een bias werd een score één gegeven. Bij afwezigheid van bias werd een score nul gegeven. Onvoldoende informatie over aanwezigheid van een bias werd aangegeven met “?” en “/” betekent dat de bias onmogelijk aanwezig kon zijn, dit door de studieopzet. Er werden vijf verschillende soorten bias onderzocht:

- Selection bias: Er wordt gesproken over een selectiebias wanneer de groepen in de studie niet vergelijkbaar zijn.
- Allocation bias: Een allocation bias treedt op wanneer de deelnemers niet ad random verdeeld zijn onder de groepen.
- Performance bias: Een performance bias treedt op wanneer enkele deelnemers in een bepaalde groep nog worden blootgesteld aan andere behandelingen dan te onderzoeken behandeling. Deze andere behandelingen zijn niet van toepassing op iedere deelnemer in de groep.
- Detection bias: Een vertekening van de resultaten door de vooringenomenheid van een behandeling door de onderzoekers. Er is dus een vertekening bij het bepalen van de uitkomst. Een oplossing kan zijn door de onderzoekers te blinderen.
- Attrition bias: Het uitvallen of excluderen van deelnemers na randomisatie. Voorbeelden zijn drop-outs of lost-to-follow up.

Ten slotte werd er nog een sterkte-zwakte analyse uitgevoerd bij de geïnccludeerde studies. De sterktes en zwaktes die de auteurs aangeven in hun studies werden opgesomd. Dit werd aangevuld met sterktes en zwaktes die door de onderzoekers werden waargenomen.

### 3.5 DATA-EXTRACTIE

Kenmerken zoals auteur, populatie, interventie, uitkomstmaten en resultaten van de geïnccludeerde studies zijn terug te vinden in bijlage: Tabel 11. Alle uitkomstmaten die betrekking hebben tot spierkracht worden aansluitend besproken in de Tabel 12.

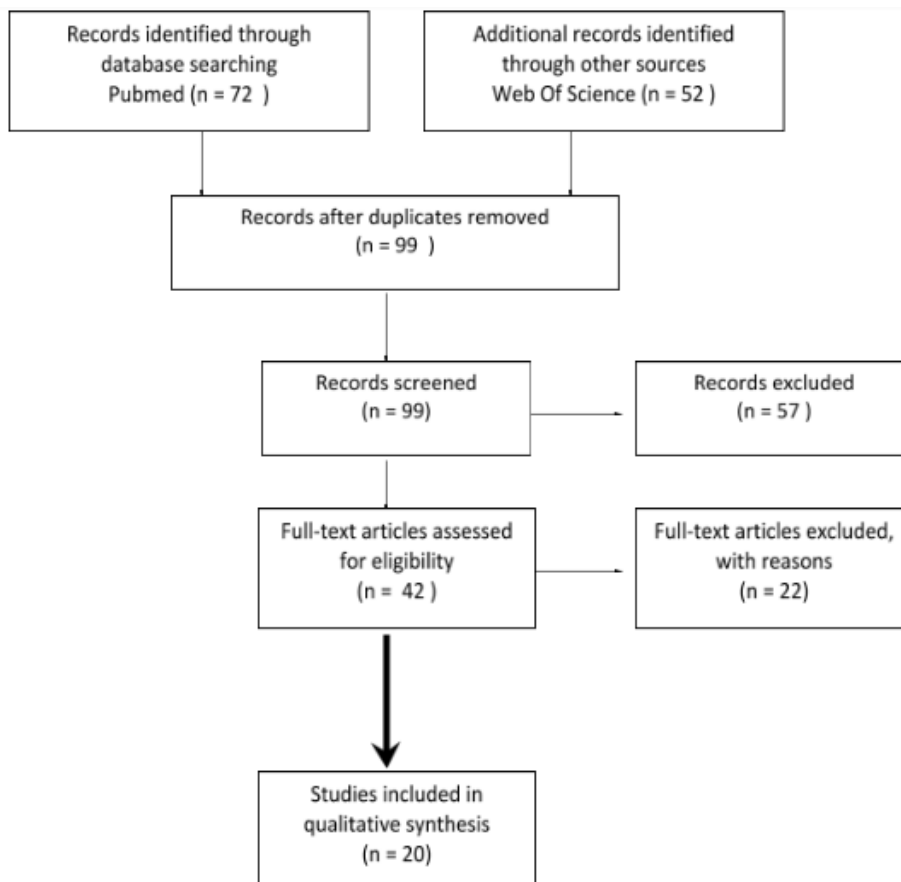
## 4 RESULTATEN

### 4.1 RESULTATEN LITERATUURSEARCH

De literatuursearch werd uitgevoerd in Januari 2018 en leverde in pubmed 72 artikels op en in WoS 52. Na het verwijderen van duplicaten, bleven er nog 99 over. Deze 99 artikels werden gescreend op titel en abstract, waarna er 42 overbleven. Wanneer titel en/of abstract niet de nodige info gaven, werd een full-text geraadpleegd.

Van de 42 overgebleven artikels werd de full-tekst geraadpleegd om te screenen op full-tekst. Na het lezen werden 22 artikels geëxcludeerd, wat het totaal aantal geanalyseerde studies voor de data-extractie op 20 brengt. Een belangrijk punt van excluderen was het gegeven mens of dier. In dit opzet hebben de auteurs gekozen om enkel de studies met dieren (muizen, ratten,..) te includeren, alsook enkel te focussen op de onderste extremiteit. Redenen van exclusie zijn terug te vinden in bijlage: Tabel 3. De meeste full-texten konden via de universiteitsbibliotheek van de UHasselt worden bekomen. Indien dit niet het geval was, werd er gezocht bij andere universiteiten zoals Maastricht, Leuven, Gent, Antwerpen en Brussel. Na het raadplegen van verschillende databanken, werden twee artikels niet gevonden. Deze staan genoteerd bij de geëxcludeerde studies.

De flowchart hieronder geeft het screeningsproces weer.



De zoekopdracht werd eind mei 2018 nog eens herhaald. Dit leverde voor de databank op Pubmed twee artikels meer op. Voor Web of Science bleef het aantal bekomen artikels gelijk. Dit wordt weergegeven in tabel 1 (Pubmed) en tabel 2 (WoS).

## 4.2 RESULTATEN KWALITEITSBEOORDELING

### 4.2.1 CHECKLISTS

#### 4.2.1.1 PHYSIOTHERAPY EVIDENCE DATABASE (PEDRO) SCALE

Tabel 4 in de bijlagen geeft een overzicht over de kwaliteitscontrole met de PEDro. Aan de hand van de vooropgestelde cut-off score (hoger of gelijk aan zes op 11) werd opgemerkt dat alle studie van hoge kwaliteit waren. De studie met de laagste kwaliteit hieruit haalde zeven op 11. Er werd echter door geen enkele studie een maximumscore van 11 behaald. Acht artikels behaalden een score van negen, wat meteen de hoogste score was. De overige artikels behaalden een score van acht op 11.

#### 4.2.1.2 DOCUMENTATION REVIEW CHECKLIST

Bij een score van 70% of meer, werd een artikel gelabeld met hoge kwaliteit. Alle artikels vallen in deze categorie. Eén artikel (Fitts et al., 1991) overschrijdt deze cut-off maar net met 73%. Twee artikels vallen binnen de range van 80-89%, namelijk Cho et al. (2016) met 88% en Favier et al. (2008) met 85%. Voor een overzicht, zie bijlage: Tabel 5.

#### 4.2.1.3 JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Tabel 6 in de bijlagen geeft de kwaliteitsbeoordeling van de case control studie weer. De eindscore van de enige case report in deze studie, Hinkle, Donnelly, Cody, Sheldon, & Isfort, (2005), geeft aan dat het een studie van lage kwaliteit is. Deze studie haalt een score van vier wat omgerekend werd naar een percent score; 66%. Dit wil zeggen dat de cut-off score van 70% niet behaald werd. Twee items werden weggelaten omwille van onduidelijkheid waardoor de eindscore berekend werd op zes items.

#### 4.2.1.4 JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

De enige cohort in deze studie (Hanson, Harrison, Young, Stodieck, & Ferguson, 2013) is een studie van hoge kwaliteit. De behaalde eindscore is 80% wat boven de cut-off van 70% ligt. Eén item werd weggelaten omwille van onduidelijkheid waardoor het percentage berekend werd op tien items. Zie bijlage: Tabel 7 voor een overzicht.

#### 4.2.1.5 CHECKLIST FOR CLINICAL COMMENTARY

Van de 16 items uit de checklist werden 14 items met één gescoord. Dit resulteerde in een score van 87% voor de enige clinical commentary in deze studie (Thompson, 2002) wat betekent dat dit een studie van hoge kwaliteit is. Een overzicht is terug te vinden in bijlage: Tabel 8.

### 4.2.2 BIAS

De risico's op bias staan weergegeven in bijlage: Tabel 9. Selection bias (B1) is mogelijk aanwezig in de studie van Hinkle et al. (2005). De reden is dat de studie zowel ratten als muizen gebruikt en de dieren hebben en verschillend geslacht. Allocation bias (B2) komt in geen enkele studie voor, hoewel er soms onduidelijkheden zijn hierover (Babcock, Knoblauch, & Clarke, 2015; Hanson et al., 2013; Hinkle et al., 2015; Kourtidou-

Papadeli et al., 2004). Performance bias (B3) komt net zoals de allocation bias in geen enkele studie voor. Dit komt omdat de studies met ratten en/of muizen te werk gaan. De dieren worden aan dezelfde omstandigheden blootgesteld. Detection bias (B4) komt vrijwel in iedere studie voor. Enkel de studie van Deschenes et al. (2001) en Hanson et al. (2013) zijn vrij van deze bias. Cho et al. (2016), Favier et al. (2008), Fitts et al. (1991) en Thompson (2002) zijn onduidelijk over de aanwezigheid van deze bias. Er is namelijk zelden geblindeerd of er werd niet genoeg informatie gegeven over de blindering van de onderzoekers. Attrition bias (B5) kwam enkel voor in de studie van Kasper, McNulty, Otto, & Thomas (1993). De andere studies behouden na het uitvoeren van de interventies de volledige populatie.

#### 4.2.3 STERKTE-ZWAKTE ANALYSE

De sterktes en zwaktes zijn samengevat in bijlage: Tabel 10. Er werd rekening gehouden met de steekproefgrootte, statistische verwerking, de populatie, het studieopzet, de metingen en de manier waarop de resultaten en/of tekst geschreven werden.

#### 4.3 RESULTATEN DATA-EXTRACTIE

Tabel 12 in de bijlagen geeft een overzicht weer van de bekomen resultaten van de 20 geïncludeerde studies. Er werd nagegaan wat de effecten van HLS en IMM waren op spierkracht, omvang van de spier en vezel CSA, spierversmoedigheid en vezeltypeshifts. In één artikel (Fitts et al., 1991) werd de relatie tussen krachtontwikkeling en calcium en tussen kracht en snelheid beschreven. Twee artikels beschrijven de gevolgen van immobilisatie en één van bed rest. In alle studies werd een proefopzet met ratten of muizen gebruikt. De meeste artikels voerden een mechanische en histologische analyse uit, samen met kleuring van de spiervezels. Mechanische analyse houdt in dat de mechanische parameters zoals verkortingssnelheid, kracht-lengte relatie, kracht-calcium relatie etc. worden gemeten. Histologische analyse heeft betrekking tot de weefsels. Bij deze analyse worden de veranderingen op weefselniveau gemeten. Dit houdt onder andere veranderingen in CSA, vezeldikte en vezeltypeshift in. Kleuring sluit hierbij aan. Bij kleuring wordt het type spiervezel bepaald. Zo kan men kijken of er al dan niet een vezeltype shift van type I naar type II of omgekeerd is opgetreden.

##### 4.3.1 VEZELTYPESHIFT

Uit alle studies die de vezeltypeshift onderzochten bij HLS is duidelijk dat in de soleus (sol) een shift optreedt van type I naar type II. In de extensor digitorum longus (EDL) gebeurt het omgekeerde; vezeltypeshift van type II naar type I (Anderson, Almeida-Silveira, & Perot, 1999; Boonyarom et al., 2009; Canon & Goubel, 1995; Deschenes et al., 2001; Fitts et al., 1991; Kasper et al., 1993; Kourtidou-Papadeli et al., 2004; Ohira et al., 2006; Thompson, 2002; Yu, Gao, Feng, & Jin, 2007). Yu et al. (2007) maakt een onderscheid tussen troponine I (TnI) en troponine T (TnT), dat beide een onderdeel zijn van troponine en op hun beurt bouwstenen zijn van het actine-filament. Na zeven dagen HLS ontstond er al een shift (traag naar snel) in het TnT isovorm van de sol, en pas na 14 dagen in het TnI isovorm (Yu et al., 2007).

#### 4.3.2 KRACHT

##### Spiermassa

Er werden significante dalingen in spiermassa gevonden na zeven dagen HLS voor de sol en plantaris (Kasper et al., 1993; Stelzer & Widrick, 2003). Volgens Stelzer & Widrick (2003) daalde dit na zeven dagen met 24%, 17%, 22% en 11% voor sol, plantaris, gastrocnemius en tibialis anterior, respectievelijk. Volgens het artikel van Thompson (2002) is er een reductie in spiermassa tot wel 37% na vier tot zeven dagen HLS. Daarnaast atrofiëren trage type I vezels, de anti-zwaartekracht spieren, sneller dan type II vezels en zijn de extensoren over het algemeen meer getroffen door inactiviteit dan flexoren (Thompson, 2002). Na tien dagen HLS is volgens Ohira et al. (2006) het absoluut gewicht van de sol afgenomen met 24% en 35% ten opzichte van pre-suspension cage control (controlegroep één) en leeftijds gematchte post-suspension cage control (controlegroep twee) waardes, respectievelijk. Op dag 14 toonde Taylor & Kandarian (1994) aan dat er een reductie van 52% in sol spiermassa (mg) is wanneer men de HLS groep vergelijkt met de controlegroep (CTR). Ten slotte werden de sol en EDL spieren na 45 en 70 dagen van de HLS groep vergeleken met de controlegroep in de studie van Kourtidou-papadeli et al. (2004). "Specifically there was a 33.87% decrease of the sol muscle and 15.08% decrease of the EDL after 45 days as well as 6.98% and 9.91% after 70 days of HLS respectively, compared to controls" (Kourtidou-Papadeli et al., 2004, p. 739). Hierbij is er een minder grote daling in spiermassa te zien na 70 dagen HLS dan na 45 dagen HLS. Er werd een significante daling in het gewicht van de sol gevonden, en een daling voor de EDL, maar deze was niet significant (Kourtidou-Papadeli et al., 2004).

Wanneer de muizen werden geïmmobiliseerd door middel van het ingipsen van de achterpoten, vond Hinkle et al. (2005) na tien dagen een daling van 20% in de tibialis anterior en mediale gastrocnemius. In de EDL en sol werd na tien dagen een verlies van 25% gemeten (Hinkle et al., 2005). Ye et al. (2013) bestudeerde het spiernmassa verlies na 21 dagen immobilisatie en vond een afname met 25% voor de sol. De triceps surae en de EDL zijn significant verschillend ten opzichte van de CTR groep (Ye et al., 2013).

##### Spierkracht

Door middel van een Hindlimb exertion force test, die gemeten werd via een krachtsensor aan de basis van de staart. Er werd een shock gegeven om zo een ontsnappingsrespons op te wekken. Op deze manier werd de spierkracht in de achterpoten van muizen gemeten. Na 14 dagen HLS werd er een daling in spierkracht van 25% gemeten (Hanson et al., 2013). Hinkle et al. (2005) heeft de spierkracht na tien dagen immobilisatie gemeten, dit werd gesimuleerd door middel van het ingipsen van de achterpoten. De absolute spierkracht is hierbij met 25% afgenomen in zowel de EDL als de sol.

##### CSA

Het is duidelijk dat wanneer een spier aan disuse wordt blootgesteld (in dit geval HLS), de CSA van zowel de vezels als de volledige spier afneemt. Zo is er een significante daling te zien tussen zeven en 14 dagen (Boonyarom et al., 2009; Fitts et al., 1991; Hanson et al., 2013; Kasper et al., 1993; Kim & Thompson, 2013). Deze daling wordt vooral waargenomen in de sol, EDL, Tibialis anterior (TA) en plantaris. Hiervan gebeurt de grootste daling in de sol voor type I vezels en in de EDL voor type II vezels (Boonyarom et al., 2009;

Feng et al., 2016). Net zoals de sol, hebben type I spiervezels algemeen meer last van HLS. Er blijkt meer verlies te zijn van type I in vergelijking met type II spiervezels als beide vezels met elkaar vergeleken werden en er niet gekeken werd naar distributie. (Boonyarom et al., 2009; Deschenes et al., 2001; Fitts et al., 1991; Stelzer & Widrick, 2003). Het percentage van daling in CSA lag tussen tien procent en 36%. Eén studie (Ye et al., 2013) onderzocht immobilisatie (IMM) en vond een daling (naar 79.2%) van de CSA na één week, dit zette zich voort na twee weken (naar 63.9%). In de sol daalde de CSA met 50%.

#### Proteïneverlies

Het myofibrillair proteïne (actine en myosine) gehalte wordt uitgedrukt in Mg/spier, deze is volgens Taylor & Kandarian (1994) met 66% gedaald in de sol van de HLS-groep. De myofibrillaire proteïne concentratie in mg/g netto spiermassa is in de sol met 28% gedaald in de HLS-groep (Taylor & Kandarian, 1994). Volgens Thompson (2002) is de daling van de proteïne synthese het eerste event dat optreedt in de sol als reactie op de inactiviteit.

#### Sarcomeerlengte

Ohira et al. (2006) was de enige studie die sprak over de lengte van de sarcomeren. De gemiddelde lengte van het sarcomeer in de HLS groep was voor zowel de sol als voor de plantaris afgenomen, met maximaal 0.9  $\mu\text{m}$  en 0.5  $\mu\text{m}$ , respectievelijk.

### 4.3.3 KRACHTOPBOUW

#### Maximale verkortingsnelheid ( $V_{\text{max}}$ )

Canon & Goubel (1995), Fitts et al. (1991) en Thompson (2002) geven aan dat er in de sol een hogere verkortingsnelheid werd gevonden, meer specifiek in spieren die normaal uit type I vezels bestaan. Dit gebeurde al na zes dagen HLS (14% stijging). Na 14 dagen is deze nog meer verhoogd, namelijk 20% (Thompson, 2002). Stelzer & Widrick (2003) bevestigen dit resultaat, hoewel er in spieren die uit type II vezels bestaan een verhoogde verkortingsnelheid werd gevonden. De studie van van Kim & Thompson (2013) vond dan weer een significante daling van de verkortingsnelheid in diezelfde type II spieren.

#### Contractie- en relaxatietijd

Thompson (2002) vond een daling van de contractietijd in de sol: 19%. In tegenstelling tot deze resultaten vonden Canon & Goubel (1995), Kourtidou-Papadeli et al. (2004) en Yu et al. (2007) dat de contractietijd (of time to peak tension) steeg. Het duurde dus langer eer een volledige contractie optrad. Dit zowel voor de EDL (Kourtidou-Papadeli et al., 2004) als voor de sol (Kourtidou-Papadeli et al., 2004; Yu et al., 2007).

Net zoals de contractietijd, geeft de relaxatietijd van de spier (vezel) tegenstrijdige resultaten weer. Yu et al. (2007) vond dat de relaxatietijd van de sol progressief steeg na vier weken (470 mN/S na zeven dagen  $\rightarrow$  850 mN/s). De half-relaxatietijd steeg ook na HLS in vergelijking met CTR (Kourtidou-Papadeli et al., 2004), dit zowel voor de EDL als voor de sol. Contradictorisch met deze resultaten vond Thompson (2002) toch een daling van de relaxatietijd voor de sol (20%).



### Piekvermogen en tetanische tensie

Gardetto (geciteerd in Fitts et al., 1991) vond een daling in het absolute piekvermogen van de sol met 28%. Dit was zichtbaar in de type I vezels na twee weken HLS. Kim & Thompson 2013 vonden dan weer een reductie van 53% in de type II vezels van middeloude ratten. Er is dus een daling van het absolute piekvermogen maar de exacte mate van dalen en welke vezeltypes het meest aangetast zijn, blijven nog onduidelijk.

Uit de geïnccludeerde studies blijkt dat de tetanische contractie (summatie van meerdere twitch contracties) na HLS daalt. Volgens Hanson et al. (2013) zouden de eerste tekens van daling in de sol al na een dag kunnen worden waargenomen (37.8%), terwijl Yu et al. (2007) verklaart dat de eerste dalingen optreden na dag zeven (33%). Na 14 dagen komen beiden overeen dat er zeker een daling van de tetanische tensie is (41% en 60% respectievelijk). Taylor & Kandarian (1994) merkte na 14 dagen zelfs een daling van 73% in de sol. De hoogst waargenomen daling komt uit het artikel van Canon & Goubel (1995), namelijk 82% voor de sol. Feng et al. (2016) geeft pas na vier weken een daling van 50% weer. Volgens Kim & Thompson (2013) dient er ook een onderscheid gemaakt te worden tussen jongvolwassen en middeloude muizen. De middeloude groep HLS had een veel grotere reductie van de tetanische tensie in vergelijking met de jongvolwassen muizen (40% vs 16%).

Ye et al. (2013) onderzocht het effect van IMM op de tetanische tensie en vond een significante daling in de sol. Na drie weken was deze met 42% gedaald.

### Twitch tensie (Pt)

De twitch tensie (na één enkele stimulus om de spier te doen contraheren) daalde met 64% in de sol na HLS (Canon & Goubel, 1995). Daardoor wordt volgens Canon & Goubel (1995) de tijd die nodig is om Pt te bereiken, verminderd. Kourtidou-Papadeli et al. (2004) geeft aan dat er een significante daling is in de sol tensie na 70 dagen HLS. Voor de EDL zijn er geen significante verschillen gevonden, noch na dag 45, noch na dag 70. Er werd wel een vermindering in zowel de sol als de EDL vastgesteld. Het vroegste verschil in twitch tensie treedt op na 14 dagen (Yu et al., 2007).

#### 4.3.4 VERMOEIDHEID

Uit enkele studies bleek dat na HLS de weerstand tegen vermoeidheid significant daalde. De vermoeidheidsindex (vermogen om kracht te leveren na een vermoeidheidsprotocol van bepaalde duur) steeg, ook significant, in vergelijking met de CTR (Feng et al., 2016; Kourtidou-Papadeli et al., 2004). Dit wil zeggen dat de spier sneller vermoeid raakt en het uithoudingsvermogen tegen vermoeidheid gedaald is. Volgens Thompson (2002) zal de lactaatproductie vooral in de type I spieren (aerobe spieren) stijgen. Daling van de weerstand tegen vermoeidheid treedt vooral op in type I spieren (zoals de sol) in de eerste week, maar daalt niet verder in de komende drie weken volgens Yu et al. (2007).

### Relatie met Calcium (Ca)

Fitts et al. (1991) bespreekt de kracht-pCa curve waarbij er na HLS bij type I vezels van de sol een verhoogde activatie drempel ontstaat en de curve naar rechts verplaatst is. Dit wil zeggen dat als je een bepaalde

kracht wilt leveren, je meer calcium nodig hebt in vergelijking met de CTR. Het Calciumgehalte van ratten in de HLS groep vergeleken met CTR ratten daalde en was significant na 70 dagen, maar niet na 45 dagen (Kourtidou-Papadeli et al., 2004). Inactiviteit zoals HLS brengt een verandering in de activiteit van de Ca-ATPase met zich mee. Wanneer een spier wordt blootgesteld aan inactiviteit, is geweten dat er een vezeltype shift zal ontstaan van trage naar snelle vezels. Dit heeft tot gevolg dat ook de Ca-ATPase pomp in de sol na 15 dagen HLS een transformatie van traag naar snel zal ondervinden (Thompson, 2002).



## 5 DISCUSSIE

### 5.1 REFLECTIE KWALITEIT STUDIES

Twintig studies werden geëvalueerd via een controlelijst, werden gescreend op biasrisico en er werd een sterkte-zwakte analyse uitgevoerd. Negentien studies behalen hogere scores dan de cut-off en waren dus studies van hoge kwaliteit. Bij de enige studie die lager scoorde (Hinkle et al., 2005) werd voorzichtig omgegaan bij het interpreteren van de resultaten. Er moet ook rekening mee gehouden worden dat een case-control studie een studie is met een laag level of evidence. Het was enerzijds onduidelijk of er nadelige effecten optraden na of tijdens de interventie (C7), hier werd niets over vermeld. Er werden ook geen duidelijke take home messages aangegeven (C8). Het valt op dat Babcock et al. (2015) als enige RCT een lagere score heeft dan de rest. Dit komt door het feit dat er in deze studie geen randomisatie (C2) werd toegepast of omdat er niets werd beschreven over randomisatieproces zoals in de drie andere studies (Hanson et al., 2013; Hinkle et al., 2005; Kourtidou et al., 2004). Ook de criteria voor de ratten om in aanmerking te komen voor de studie werden niet besproken (C1) in de studie van Babcock et al. (2015). Bij de Documentation Review Checklist is er één studie die net boven de cut-off score van 70% zit, namelijk de studie van Fitts et al. (1991). Een reden is de onduidelijkheid van de tekst (item 19, 20, 22, 23). Het is een oude studie dus de kwaliteit van opmaak is verschillend met de andere studies. Ook over de blinding en onafhankelijkheid van de reviewers zijn er geen gegevens beschikbaar (zie Tabel 9, B4). Ondanks deze minpunten, werd er heel wat nuttige informatie uit deze tekst gehaald.

Wanneer het risico op bias werd geanalyseerd, viel op dat er één soort bias in bijna al de studies voorkwam: detection bias (B4). De kans op detection bias is groot omdat er op twee studies na (waar gegevens van konden worden verzameld) nergens blinding van de onderzoekers optrad. Enkel in de studie van Deschenes et al. (2001) en Hanson et al. (2013) werd een duidelijke beschrijving gegeven over de blinding van de onderzoekers. Verder is er in de studie van Hinkle et al. (2005) risico op een detection bias (B1). Dit komt omdat de baseline karakteristieken van de knaagdieren niet tot nauwelijks beschreven werden (zie ook bijlage: Tabel 10). Dit loopt samen met het gegeven dat deze studie ook van lage kwaliteit is. Een risico op attrition bias (B5) was enkel terug te vinden bij Kasper et al. (1993). De reden hiervoor is het verlies aan samples. Hoewel er toch nog meer dan 85% werd geanalyseerd, geeft dit toch kleine verschillen in de resultaten weer. Daarom vinden de onderzoekers dat hier sprake kan zijn van een attrition bias.

Bij het analyseren van de sterktes en zwaktes zijn er over het algemeen geen uitzonderingen. Bij de studie die lager op kwaliteit scoorden (Fitts et al., 1991; Hinkle et al., 2005) waren er wat minder sterktes, maar daarom niet meer zwaktes.

### 5.2 REFLECTIE OVER BEVINDINGEN IN FUNCTIE VAN ONDERZOEKSVRAGEN

Het protocol voor HLS is in alle studies op dezelfde manier uitgevoerd, namelijk volgens de methode van Morey (1979). De staart werd opgehangen zodat de achterste ledematen geen contact meer konden maken met de vloer. De dieren konden vrij rondlopen in de kooi met de voorste ledematen en hadden toegang tot voedsel en drank. Het soort muizen en ratten dat gebruikt werd, verschilde wel tussen de studies. Dit kan een mogelijke verklaring zijn voor het feit dat sommige resultaten licht afwijken. Er waren tussen de studies

onderling ook verschillen qua duur van suspensie en gipsimmobilisatie. Op enkele artikels na (Deschenes et al., 2001; Kourtidou-Papadeli et al., 2004; Yu et al., 2007) lagen de tijdsperiodes tussen één en drie weken. Deschenes et al. (2001) en Yu et al. (2007) onderzochten vier weken, Kourtidou-Papadeli et al. (2004) onderzochten 45 en 70 dagen. Bij het immobiliseren, werden de achterpoten van de muizen en ratten ingegipst. De dieren werden in beide studies eerst geanestheseerd met isofluraan voordat het gips werd geplaatst. In de studie van Ye et al. (2013) werden beide achterpoten van de heup tot de enkel in een vaste hoek geïmmobiliseerd. Hinkle et al. (2005) heeft de muizen vanaf de tenen tot de knie geïmmobiliseerd met gebruik van een warmte activerend gipsmateriaal. Nadien werden in beide studies de ratten en muizen opnieuw geanestheseerd met isofluraan en werd de gips verwijderd. Bij een gipsimmobilisatie kunnen de ratten en muizen niet meer dynamisch bewegen, enkel isometrische contracties zijn mogelijk. Mogelijks kan dit andere resultaten opleveren wanneer er vergeleken wordt met HLS. De poten tot de heup ingipsen of de poten tot de knie ingipsen wordt verondersteld geen verschil te geven wanneer er enkel naar de sol of EDL gekeken wordt (mono-articulaire spieren). Er kan wel een verschil optreden wanneer de hoek van ingipsen verschillend is. Wanneer er zoals in de studie van Hinkle et al. (2005) naar de gastrocnemius wordt gekeken, is het noodzakelijk dat de knie mee wordt ingegipst mits dit een bi-articulaire spier is.

Het is natuurlijk geweten dat leeftijd een grote rol speelt bij disuse. Daarom is er in deze studie gekozen om sarcopenie te excluderen. Leeftijd beïnvloedt namelijk bepaalde spier-responsen waardoor er een ander activatiepatroon binnen de spier optreedt (Thompson, 2002). Deze responsen komen niet voor bij jongere muizen en ratten waardoor er geen extra factor meespeelt wanneer er naar de gevolgen van disuse wordt gekeken.

Er wordt in de resultatensectie vooral gesproken over de veranderingen die optreden op vlak van spierkracht en -massa. Dit is slechts een top van de ijsberg. Zoals eerder beschreven treden er ook op celniveau, in DNA, in RNA, etc. veranderingen op na een model van disuse. Deze zijn minstens even belangrijk wanneer er naar spierkracht wordt gekeken, maar niet het doel van deze studie.

### 5.2.1 VEZELTYPESHIFT

Het valt op dat er in de sol een shift gebeurt van type I naar type II. Dit kan te maken hebben met het feit dat de sol een posturale spier is en een grote rol speelt tijdens de gang. In normale omstandigheden wordt deze constant blootgesteld aan spanning, wat belangrijk is bij het behouden van de type I vezels. Tijdens HLS is hier geen sprake van. Dit kan een reden zijn waarom er na HLS minder type I vezels zijn. (Boonyarom et al., 2009; Kourtidou-Papadeli et al., 2004; Thompson, 2002). Yu et al. (2007) vond ook een omzetting van TnT isovormen van snel naar traag. Deze snelle respons kan te maken hebben met een meer effectieve regulatie bij de snelheid van de omzetting van eiwitten (Yu et al., 2007).

Bij de EDL zien we het omgekeerde gebeuren. Deze spier heeft geen posturale rol waardoor er in normale omstandigheden overwegend type II vezels zijn. Na HLS neemt het type II vezels af. Deze vezeltypeshift treedt dus op in respons op een verminderde gewichtsdragende functie en komt zowel in type I spieren als in type II spieren voor (Thompson, 2002).

## 5.2.2 KRACHT

### Spiermassa

Volgens Kourtidou-Papadeli et al. (2004) heeft de daling in spiermassa te maken met de afname van de vezel CSA en de afname van het totaal aantal vezels, van zowel type I als type II vezels. Het is geweten dat spieren die voornamelijk uit type I vezels bestaan of anti-zwaartekracht spieren, sneller atrofiëren (verlies aan CSA) dan type II spieren, en de extensoren op hun beurt meer dan de flexoren (Thompson, 2002; kourtidou-papadeli et al., 2004). Dit komt omdat de spieren met voornamelijk type I vezels (zoals een sol) constant actief moeten zijn tijdens stand en bij het stappen (Boonyarom et al., 2009). Wanneer deze niet meer worden geprikkeld door HLS zullen deze al snel atrofiëren en zal de spiermassa dalen. De daling in spiermassa verloopt minder snel in spieren die voornamelijk uit type II vezels bestaan, zoals de EDL.

Yu et al. (2007) bespreekt dat ook de gevoeligheid van het TnT isovorm voor de proteolytische regulatie kan leiden tot een vermindering van het aantal myofibrillen en aan de basis kan liggen voor de vroege atrofie (na zeven dagen) in de sol na HLS.

In de eerste dagen na HLS is er een opmerkelijke daling in spiermassa. Wanneer er op lange termijn wordt gekeken, namelijk na 70 dagen, viel het op dat er een minder sterke daling in spiermassa-gewicht was en dat dit een plateau bereikte (Kourtidou-Papadeli et al., 2004).

De beschreven studies in de sectie resultaten melden allen een reductie in spiermassa na HLS (Kasper et al., 1993; Kourtidou-Papadeli et al., 2004; Ohira et al., 2006; Stelzer & Widrick, 2003; Taylor & Kandarian, 1994; Thompson, 2002). Voor de IMM-groepen bekomen we soortgelijke resultaten, namelijk een snel initiërende daling in spiermassa vergeleken met CTR groepen. Alhoewel de twee studies over IMM van de achterpoten geen langere follow-up periode hebben, kan er niet met zekerheid worden gezegd dat de daling zich zal stabiliseren.

### Spierkracht

We kunnen aannemen dat de spierkracht van de achterpoten al snel afneemt wanneer deze worden blootgesteld aan disuse dmv HLS. Al vanaf dag één is er een daling waargenomen. Na 14 dagen blijkt dit een plateau bereikt te hebben, maar dit is bedenkelijk omdat maar één studie dit besproken heeft in functie van HLS. Een andere studie in functie van IMM heeft na tien dagen ook een daling van de absolute spierkracht waargenomen in de EDL en sol. Omdat er niet op langere tijd naar de spierkracht waarde is gekeken, kan er niet met zekerheid worden gezegd dat de spierkracht nog zal afnemen na 14 dagen HLS en tien dagen IMM.

### CSA

De daling van de CSA van type I vezels in de sol zal te maken hebben met de stijging van het aantal type II vezels. De sol is een slow-twitch spier, terwijl de EDL een fast-twitch spier is. Een verklaring kan zijn dat de EDL tijdens het ophangen van de achterste pootjes helemaal niet actief is in tegenstelling tot de sol, die tonisch actief is (Boonyarom et al., 2009). Het is echter zeker dat deze daling in CSA vooral te wijten is aan een vermindering van activiteit zelf. Anderzijds kan de functie van de spier onder normale omstandigheden ook een mogelijke verklaring zijn. De sol is een anti-zwaartekracht spier (moet het lichaam actief tegen de

zwaartekracht ondersteunen). Onder normale omstandigheden zijn deze spieren zeer langdurig actief. Tijdens een periode van HLS valt de zwaartekracht component weg waardoor deze spieren hun functie niet meer kunnen vervullen en dus het meest aan verandering worden blootgesteld. In de sol blijft de daling in CSA doorgaan na 14 dagen.

Alles samengenomen, is de daling in de sol groter dan in de EDL. Dit kan te maken hebben met het feit dat spieren in een verkorte positie, zoals de sol, sneller atrofie vertonen dan deze in een verlengde positie, zoals de EDL (Deschenes et al., 2001). De vezeltype distributie speelt een mogelijke rol bij de grotere daling in de sol. Dit omdat de sol in normale omstandigheden meer uit type I vezels bestaat.

Wanneer we disuse en sarcopenie vergelijken, ontstaat er bij sarcopenie zowel een daling in de spiervezel CSA als in het aantal spiervezels. In dat opzicht is er een verschil met disuse atrofie, omdat hier enkel een daling in de spiervezel CSA ontstaat.

#### Proteïne verlies

Het is logisch aan te nemen dat wanneer ratten of muizen worden blootgesteld aan HLS, er een verminderde proteïnesynthese optreedt. Deze daling is zelfs het eerste fenomeen dat optreedt. De atrofie treedt pas na de daling van de synthese op. Omdat de spier niet meer gebruikt wordt, is geen nood aan opbouw en is er dus een verminderde proteïnesynthese. Een verlies aan myofibrillaire proteïnen is anderzijds ook te wijten aan een verhoogde afbraak van spierweefsel (Thompson, 2002). Onder normale omstandigheden is de opbouw en afbraak in evenwicht. Door inactiviteit is er minder opbouw noodzakelijk, maar de afbraak blijft aan dezelfde snelheid continueren als voordien. Er is dus een verstoring van dit evenwicht in het voordeel van de afbraak.

#### Sarcomeerlengte

De verkorting aan sarcomeerlengte kan te wijten zijn aan het feit dat de enkel in plantairflexie werd gepositioneerd. Vooral de sarcomeren in de sol gaan hierdoor in lengte afnemen. Door een daling in lengte verandert de kracht-lengte curve ook. Het gevolg is dus ook een daling van de spierkracht: CTR hadden een lengte van 3.0  $\mu\text{m}$  terwijl de HLS-groep een lengte had van 2.1  $\mu\text{m}$  voor de sol (Ohira et al., 2006).

### 5.2.3 KRACHTOPBOUW

#### Maximale verkortingsnelheid

Maximale verkortingsnelheid van de sol is logischerwijs gestegen mits er in de spier een vezeltypeshift van type I naar type II optreedt. Dit komt door het gegeven dat een type II spier sneller kan contraheren. Een mogelijke verklaring kan het verlies van actine-filamenten zijn. De afstand tussen actine en myosine wordt groter waardoor de cross-bridge sneller moet worden losgekoppeld. Het laatste deel van de contractie gaat m.a.w. verloren. De tijd tot maximale contractie verlaagd dus waardoor de maximale verkortingsnelheid stijgt (Thompson, 2002). Hoewel er aangegeven wordt dat dit een verklaring kan zijn, blijft het hypothetisch. Tegenstrijdig zijn de resultaten van Kim & Thompson (2013). Zij vonden een daling van de  $V_{\text{max}}$ . Een verklaring hiervoor is nog onduidelijk.

### Contractie- en relaxatietijd

De contractietijd (de tijd om tot maximale verkorting te komen) staat in relatie met de verkortingsnelheid (snelheid van de contractie) (Canon & Goubel, 1995). Hoe hoger de verkortingsnelheid, hoe lager de contractietijd. Thompson (2002) vond een daling van de contractietijd. Dit loopt samen met de resultaten over de verkortingsnelheid (die steeg). Net als de contractietijd daalde ook de relaxatietijd. De dalingen kunnen te wijten zijn aan de calciumhuishouding in de spieren. Door de vezeltypeshift van traag naar snel in de sol, gaat Ca-ATPase dezelfde shift maken. Dit zorgt voor een snellere time-to-peak tensie (Thompson, 2002; Yu et al., 2007). Tegenstrijdig zijn de resultaten van Kourtidou-Papadeli et al. (2004), die een hogere time-to-peak tension vond (de spier heeft meer tijd nodig om tot een piek contractie te komen). Een mogelijke verklaring kan het verlies aan contractiele proteïnen zijn. Ook spieratrofie speelt een rol daar de onderzoekers in deze studie de ratten aan 45 en 70 dagen HLS blootstelde. De verkorte relaxatietijd is waarschijnlijk te wijten aan de snellere opname van calcium door het endoplasmatisch reticulum en de snellere afgifte door de myofilamenten, het omgekeerde van wat er dus gebeurd bij de contractietijd (Yu et al., 2007).

### Piekvermogen en tetanische tensie

Volgens Fitts et al. (1991) heeft de daling van de piek tetanische kracht (kg) te maken met een verminderde spiermassa en een daling van de contractiele proteïnen. Een mogelijke verklaring voor de daling van de piek specifieke tensie ( $P_0/CSA$ ) in de sol, heeft te maken met een daling van het aantal cross-bridges per CSA. Een andere mogelijke oorzaak zou de daling van de kracht per cross-bridge kunnen zijn. Dit is echter niet het geval aangezien de vezel stijfheid evenredig daalde met  $P_0$  (Fitts et al., 1991). De mate van afname van de piek tetanische kracht en piek specifieke tensie is afhankelijk van het vezeltype en de anatomische locatie van de spier, maar kan ook te wijten zijn aan nutritionele factoren (een verminderde inname van voedsel door stress) na één dag HLS (Fitts et al., 1991; Hanson et al., 2013). Een daling aan calcium vrijzetting door het endoplasmatisch reticulum tijdens de excitatie-contractie koppeling is eveneens een gevolg van HLS en zorgt voor een daling van het piekvermogen en de tetanische tensie (Fitts et al., 1991).

De daling van de absolute piek power ( $P_0$ ,  $V_{max}$  en  $a/P_0$ ) is ook vezeltype afhankelijk. Volgens Kim & Thompson (2013) heeft deze daling in de type I vezels van de HLS groep bij jonge ratten primair te maken met een daling van de  $P_0$ . In type II vezels, bij middel-oude ratten van de HLS groep heeft de daling te maken door de afname in kracht en de  $V_{max}$  (Kim & Thompson, 2013).

Wanneer er gekeken wordt naar het immobiliseren van de achterpoten, was de piek tetanische kracht eveneens significant gedaald en was de verandering in kracht evenredig met de mate van spieratrofie (Ye et al., 2013). Wanneer er gekeken wordt naar de genormaliseerde piek tetanische kracht (piekvermogen uitgedrukt ten opzichte van de vezel CSA), zullen spieren die in een verkorte positie zijn geïmmobiliseerd meer reductie krijgen dan in een verlengde positie (Ye et al., 2013).

### Twitch tensie ( $P_t$ )

Gelijkaardig met de tetanische tensie daalt de twitch tensie al na 14 dagen volgens Yu et al. (2007). De type I spieren zoals de sol blijken sneller aangetast te zijn wanneer men kijkt naar de twitch tensie. Zeventig da-



gen HLS bracht een significante daling weer voor de sol, maar niet significant voor de EDL die vooral uit type II vezels bestaat (Kourtidou-Papadeli et al., 2004).

#### 5.2.4 VERMOEIDHEID

Daling van de weerstand tegen vermoeidheid treedt vooral op in type I vezels. Type II vezels worden niet aangedaan omdat deze in normale omstandigheden geen weerstand hebben tegen vermoeidheid. Daling van deze weerstand kan meerdere oorzaken hebben; op spierniveau, niveau van circulatie of op niveau van de cel.

Spierniveau brengt vooral de vezeltypeshift met zich mee. Type I spieren ondergaan de meeste daling in weerstand tegen vermoeidheid. Dit komt door hun posturale rol. Op niveau van circulatie kunnen we aannemen dat er een verminderde bloedtoevoer naar de spieren is na HLS. De spier in kwestie wordt minder gebruikt dus past het lichaam zich aan en voert het bloed naar andere delen die het meer kunnen gebruiken. Ook is er een daling in het aantal capillairen. Het resultaat is dus een verminderde aanvoer van zuurstof naar de spier. Een reactie hierop is de verminderde productie van adenosinetriphosfaat (ATP) en creatinefosfaat (CP). Zo gaat er meer lactaat en fosfaat geproduceerd worden door stimulatie van de glycolyse, wat een mogelijke verklaring kan zijn voor de verminderde weerstand tegen vermoeidheid (Thompson, 2002). Op celniveau spelen de mitochondriën een grote rol bij de energiehuishouding van spieren. Mitochondriën gaan constant fusies aan om een de energievoorziening te optimaliseren. Dit gebeurt d.m.v. mitofusine twee (Feng et al., 2016). HLS kan voor wijzigingen in de expressie van dit proteïne zorgen waardoor de werking van de mitochondriën verstoord wordt (Feng et al., 2016).

Het is duidelijk dat de weerstand tegen vermoeidheid afneemt wanneer er een vezeltypeshift van type I naar type II optreedt. De shift die optreedt in het TnT isovorm (van traag naar snel) komt overeen met een snel optredende vermoeidheid (na zeven dagen HLS). Deze verandering was de enige verandering die in de myofilamenten werd ontdekt (Yu et al., 2007). Het TnT isoform is daarom een bepalende factor voor de vermoeidheid bij skeletspieren. Alleen het exacte mechanisme blijft nog onduidelijk. Het is aanneembaar dat er meerdere factoren een rol spelen en het dus niet te wijten is aan één enkele wijziging (Feng et al., 2016; Kourtidou-Papadeli et al., 2004; Thompson, 2002; Yu et al., 2007).

#### Relatie met Calcium

Door HLS zou de activatiedrempel voor calcium verhogen: de sensitiviteit voor calcium neemt dus af (Fitts et al., 1991). Kourtidou-Papadeli et al. (2004) vond een daling van de hoeveelheid calcium in het plasma. Waarom deze veranderingen optreden zijn onduidelijk maar een verandering in de hormonale huishouding zou een verklaring kunnen zijn. Een daling van het bijnierhormoon zorgt ervoor dat er minder calcium wordt opgenomen uit het spijsverteringskanaal en een daling van de activatie van vitamine D. Het tekort aan vitamine D zorgt eveneens voor een verminderde opname van calcium. De reden waarom er minder bijnierhormoon wordt afgescheiden is nog steeds onduidelijk (Kourtidou-Papadeli et al., 2004). Een andere verklaring is simpelweg de vezeltypeshift. Door een verandering aan vezeltype in de spier, treden er ook veranderingen op in de contractiele eigenschappen. Deze zijn voor elk soort disuse en voor elke spier verschillend. Trage type I vezels hebben veel minder calcium nodig om tot contractie te komen in ver-

gelijking met snelle type II vezels. Anderzijds zou de affiniteit van troponine voor calcium dalen waardoor er veranderingen in bindings karakteristieken optreden (Fitts et al., 1991).

#### 5.2.5 DUUR VAN DISUSE

Na één dag disuse is er nog geen sprake van atrofie. Er is wel een daling van de tetanische respons die te wijten is aan de stressreactie. Door deze reactie is er een verminderde inname van voedsel en water wat voor een daling in respons kan zorgen (Hanson et al., 2013). Deze respons zou na drie dagen weer een lichte stijging meemaken in vergelijking met de eerste dag. De voedselinname steeg naarmate de muizen aan het HLS systeem wennen. Hanson et al. (2013), Kasper et al. (1993) en Stelzer en Widrick (2003) komen overeen dat na één week de meeste atrofie optreedt in de sol. De oorzaak is de vezeltypeshift die na één week merkbaar zichtbaar zou zijn. Het grootste verlies aan spiermassa en contractiele proteïnen loopt hiermee samen. Dit verlies treedt op tussen drie en 13 dagen van disuse (Kasper et al., 1993). De daling in kracht die in de eerste week optreedt is te wijten aan het verlies van myofilamenten en de dichtheid van de myofibrillen in de spier (hierdoor worden er minder cross-bridges gevormd), maar ook aan de daling van spiermassa en proteïnen (Stelzer & Widrick, 2003). Babcock et al. (2015) wijt de atrofie aan de werking van myostatine. Onder normale omstandigheden is er een evenwicht tussen opbouw en afbraak en zorgt myostatine dat er niet te veel spierweefsel wordt aangemaakt. Periodes van disuse tussen tien en 14 dagen zorgen voor een te grote hoeveelheid aan myostatine waardoor spierweefsel overmatig wordt afgebroken. Vijftien dagen disuse verandert eigenschappen in de cel. De functies van het sarcoplasmatisch reticulum (SR) in de sol komen dan het meest overeen met die van een type II spier (Canon & Goubel, 1995). Volgens Deschenes et al. (2001) zou de atrofie en daling in spierkracht na twee weken vertragen. Er is nog daling maar in veel mindere mate. Er wordt echter nog geen plateau bereikt. Dit is, in functie van atrofie, pas terug te zien na 70 dagen disuse. Dit komt door de aanpassing van de spieren. Door de vezeltypeshift krijgen de vezels een andere functie (Kourtidou-Papadeli et al., 2004).

#### 5.3 REFLECTIES OVER DE STERKTE EN BEPERKINGEN VAN LITERAATUURSTUDIE

Deze literatuurstudie bevat voldoende studies met betrekking tot disuse na HLS. Er is voldoende consistentie wanneer de resultaten van alle studies worden vergeleken wat betreft de spierkracht na HLS en IMM. Weinig studies werden gevonden met betrekking tot immobilisatie van de achterpoten. Enkel Hinkle et al. (2005) en Ye et al. (2013) beschreven de spierkracht, spiermassa gewicht, CSA en tetanische piek contractie. Spiermassa gewicht werd als enigste door beide studies besproken. Dit heeft tot gevolg dat er onvoldoende power is om een oordeel te geven over de resultaten van de andere eigenschappen.

Deze literatuurstudie beschrijft de reactie van muizen en ratten samen op disuse. De muizen en ratten werden niet apart beoordeeld op de verschillende spieraanpassingen, wat kan leiden tot een mogelijke zwakte van deze studie. Muizen en ratten kunnen mogelijk anders reageren op disuse, sneller of trager, ten opzichte van elkaar.

#### 5.4 AANBEVELINGEN VOOR TOEKOMSTIGE STUDIES

Er zijn al veel studies geschreven over de spieraanpassingen na HLS. Hiernaast is er nog weinig geweten over de aanpassingen na het immobiliseren of ingipsen van de achterpoten. Verder onderzoek zou zich moeten richten op de spieraanpassingen na gipsen van de achterpoten.

Deze literatuurstudie richt zich enkel op de achterpoten van muizen en ratten. Het is geweten dat er spierveranderingen optreden en hoe deze spieren reageren op een bepaalde duur van inactiviteit. Toekomstige studies kunnen zich richten naar de voorpoten van muizen en ratten om te zien of er enig verschil zal zijn.

## 6 CONCLUSIE

Na het uitvoeren van deze literatuurstudie kan er besloten worden dat, ondanks enkele tegenstrijdige resultaten, disuse zal (door middel van HLS en IMM) zorgen voor een daling van de spierkracht en een vezeltypeshift van trage type I naar snelle type II vezels (sol). Op korte termijn (zeven tot tien dagen) zullen er al veranderingen in vezeltypeshift ontstaan en is atrofie aanwezig. Na 70 dagen en dus op lange termijn bereikt het verlies van spiermassa een plateau.



## 7 REFERENTIELIJST

### (\*) Referentielijst van de geïncludeerde bronnen

- (\*) Anderson, J., Almeida-Silveira, M. I., & Perot, C. (1999). Reflex and muscular adaptations in rat soleus muscle after hindlimb suspension. *J Exp Biol*, 202(Pt 19), 2701-2707.
- (\*) Babcock, L. W., Knoblauch, M., & Clarke, M. S. (2015). The role of myostatin and activin receptor IIB in the regulation of unloading-induced myofiber type-specific skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* (1985), 119(6), 633-642. doi:10.1152/jappphysiol.00762.2014
- Bodine, S. C. (2013). Disuse-induced muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol*, 45(10), 2200-2208. doi:10.1016/j.biocel.2013.06.011
- (\*) Boonyarom, O., Kozuka, N., Matsuyama, K., & Murakami, S. (2009). Effect of Electrical Stimulation to Prevent Muscle Atrophy on Morphologic and Histologic Properties of Hindlimb Suspended Rat Hindlimb Muscles. *Am J Phys Med Rehabil*, 88(9), 719-726. doi:10.1097/PHM.0b013e3181818e02d6
- (\*) Canon, F., & Goubel, F. (1995). CHANGES IN STIFFNESS INDUCED BY HINDLIMB SUSPENSION IN RAT SOLEUS MUSCLE. *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology*, 429(3), 332-337. doi:10.1007/bf00374147
- Chan Andy S. and Carlos Vallbona. (2003). *Immobilization*. Handbook of physical medicine and rehabilitation basics.
- (\*) Cho, S. H., Kim, J. H., & Song, W. (2016). IN Vivo Rodent Models of Skeletal Muscle Adaptation to Decreased Use. *Endocrinology and Metabolism-Enm*, 31(1), 31-37. doi:10.3803/EnM.2016.31.1.31
- de Rezende, L. F., Rey-Lopez, J. P., Matsudo, V. K., & do Carmo Luiz, O. (2014). Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health*, 14, 333. doi:10.1186/1471-2458-14-333
- Degens, H., & Alway, S. E. (2006). Control of muscle size during disuse, disease, and aging. *Int J Sports Med*, 27(2), 94-99. doi:10.1055/s-2005-837571
- (\*) Deschenes, M. R., Britt, A. A., & Chandler, W. C. (2001). A comparison of the effects of unloading in young adult and aged skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 33(9), 1477-1483. doi:10.1097/00005768-200109000-00009
- (\*) Favier, F. B., Benoit, H., & Freyssenet, D. (2008). Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. *Pflugers Arch*, 456(3), 587-600. doi:10.1007/s00424-007-0423-z
- (\*) Feng, H. Z., Chen, X., Malek, M. H., & Jin, J. P. (2016). Slow recovery of the impaired fatigue resistance in postunloading mouse soleus muscle corresponding to decreased mitochondrial function and a compensatory increase in type I slow fibers. *Am J Physiol Cell Physiol*, 310(1), C27-40. doi:10.1152/ajpcell.00173.2015
- Fisher, S. R., Graham, J. E., Brown, C. J., Galloway, R. V., Ottenbacher, K. J., Allman, R. M., & Ostir, G. V. (2012). Factors that differentiate level of ambulation in hospitalised older adults. *Age Ageing*, 41(1), 107-111. doi:10.1093/ageing/afr110
- (\*) Fitts, R. H., McDonald, K. S., & Schluter, J. M. (1991). THE DETERMINANTS OF SKELETAL-MUSCLE FORCE AND POWER - THEIR ADAPTABILITY WITH CHANGES IN ACTIVITY PATTERN. *J Biomech*, 24, 111-122. doi:10.1016/0021-9290(91)90382-w

- Frontera, W. R., & Ochala, J. (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int*, 96(3), 183-195. doi:10.1007/s00223-014-9915-y
- Gordon, B. S., Kelleher, A. R., & Kimball, S. R. (2013). Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states. *Int J Biochem Cell Biol*, 45(10), 2147-2157. doi:10.1016/j.biocel.2013.05.039
- (\*) Hanson, A. M., Harrison, B. C., Young, M. H., Stodieck, L. S., & Ferguson, V. L. (2013). LONGITUDINAL CHARACTERIZATION OF FUNCTIONAL, MORPHOLOGIC, AND BIOCHEMICAL ADAPTATIONS IN MOUSE SKELETAL MUSCLE WITH HINDLIMB SUSPENSION. *Muscle Nerve*, 48(3), 393-402. doi:10.1002/mus.23753
- (\*) Hinkle, R. T., Donnelly, E., Cody, D. B., Sheldon, R. J., & Isfort, R. J. (2005). Activation of the vasoactive intestinal peptide 2 receptor modulates normal and atrophying skeletal muscle mass and force. *J Appl Physiol* (1985), 98(2), 655-662. doi:10.1152/jappphysiol.00736.2004
- (\*) Kasper, C. E., McNulty, A. L., Otto, A. J., & Thomas, D. P. (1993). ALTERATIONS IN SKELETAL-MUSCLE RELATED TO IMPAIRED PHYSICAL MOBILITY - AN EMPIRICAL-MODEL. *Res Nurs Health*, 16(4), 265-273. doi:10.1002/nur.4770160405
- J. A. KENT-BRAUN, A. V. N., M. CASTRO, M. W. WEINER, D. GELINAS, G. A. DUDLEY, AND R. G. MILLER. (1997). <Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis..pdf>.
- (\*) Kim, J. H., & Thompson, L. V. (2013). Inactivity, age, and exercise: single-muscle fiber power generation. *J Appl Physiol* (1985), 114(1), 90-98. doi:10.1152/jappphysiol.00525.2012
- (\*) Kourtidou-Papadeli, C., Kyparos, A., Albani, M., Frossinis, A., Papadeli, C. L., Bamidis, P., . . . Guibatziampiri, O. (2004). Electrophysiological, histochemical, and hormonal adaptation of rat muscle after prolonged hindlimb suspension. *Acta Astronaut*, 54(10), 737-747. doi:10.1016/j.actaastro.2003.10.001
- Metzger, P. A. W. a. J. M. (1999). Role of Ca<sup>2+</sup> and Cross-Bridges in Skeletal Muscle Thin Filament Activation Probed with Ca<sup>2+</sup> Sensitizers.
- Morey, E. R. (1979). Spaceflight and Bone Turnover: Correlation with a New Rat Model of Weightlessness.
- Narici, M. V., & Maffulli, N. (2010). Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*, 95(1), 139-159. doi:10.1093/bmb/ldq008
- (\*) Ohira, Y., Yoshinaga, T., Ohara, M., Kawano, F., Wang, X. D., Higo, Y., . . . Edgerton, V. R. (2006). The role of neural and mechanical influences in maintaining normal fast. and slow muscle properties. *Cells Tissues Organs*, 182(3-4), 129-142. doi:10.1159/000093963
- Rodriguez, J., Vernus, B., Chelh, I., Cassar-Malek, I., Gabillard, J. C., Hadj Sassi, A., . . . Bonnieu, A. (2014). Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci*, 71(22), 4361-4371. doi:10.1007/s00018-014-1689-x
- Rudrappa, S. S., Wilkinson, D. J., Greenhaff, P. L., Smith, K., Idris, I., & Atherton, P. J. (2016). Human Skeletal Muscle Disuse Atrophy: Effects on Muscle Protein Synthesis, Breakdown, and Insulin Resistance-A Qualitative Review. *Front Physiol*, 7, 361. doi:10.3389/fphys.2016.00361

- (\*) Stelzer, J. E., & Widrick, J. J. (2003). Effect of hindlimb suspension on the functional properties of slow and fast soleus fibers from three strains of mice. *J Appl Physiol* (1985), 95(6), 2425-2433. doi:10.1152/jappphysiol.01091.2002
- Stephens, N. A., Gallagher, I. J., Rooyackers, O., Skipworth, R. J., Tan, B. H., Marstrand, T., . . . Timmons, J. A. (2010). Using transcriptomics to identify and validate novel biomarkers of human skeletal muscle cancer cachexia. *Genome Med*, 2(1), 1. doi:10.1186/gm122
- (\*) Taylor, J. A., & Kandarian, S. C. (1994). ADVANTAGE OF NORMALIZING FORCE PRODUCTION TO MYOFIBRILLAR PROTEIN IN SKELETAL-MUSCLE CROSS-SECTIONAL AREA. *Journal of Applied Physiology*, 76(2), 974-978.
- L. V. THOMPSON, S. A. J., AND J. A. SHOEMAN. (1998). Single soleus muscle fiber function after hindlimb unweighting in adult and aged rats.
- (\*) Thompson, L. V. (2002). Skeletal muscle adaptations with age, inactivity, and therapeutic exercise. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 32(2), 44-57. doi:10.2519/jospt.2002.32.2.44
- Wens, I., Eijnde, B. O., & Hansen, D. (2016). Muscular, cardiac, ventilatory and metabolic dysfunction in patients with multiple sclerosis: Implications for screening, clinical care and endurance and resistance exercise therapy, a scoping review. *J Neurol Sci*, 367, 107-121. doi:10.1016/j.jns.2016.05.050
- (\*) Ye, F., Baligand, C., Keener, J. E., Vohra, R., Lim, W., Ruhella, A., . . . Vandenborne, K. (2013). Hindlimb muscle morphology and function in a new atrophy model combining spinal cord injury and cast immobilization. *J Neurotrauma*, 30(3), 227-235. doi:10.1089/neu.2012.2504
- (\*) Yu, Z. B., Gao, F., Feng, H. Z., & Jin, J. P. (2007). Differential regulation of myofilament protein isoforms underlying the contractility changes in skeletal muscle unloading. *Am J Physiol Cell Physiol*, 292(3), C1192-1203. doi:10.1152/ajpcell.00462.2006



Referentielijst van de geëxcludeerde bronnen

- Brocca, L., Longa, E., Cannavino, J., Seynnes, O., de Vito, G., McPhee, J., . . . Bottinelli, R. (2015). Human skeletal muscle fibre contractile properties and proteomic profile: adaptations to 3 weeks of unilateral lower limb suspension and active recovery. *J Physiol*, 593(24), 5361-5385. doi:10.1113/jp271188
- Brooks, N. E., & Myburgh, K. H. (2014). Skeletal muscle wasting with disuse atrophy is multi-dimensional: the response and interaction of myonuclei, satellite cells and signaling pathways. *Front Physiol*, 5, 99. doi:10.3389/fphys.2014.00099
- Campbell, E. L., Seynnes, O. R., Bottinelli, R., McPhee, J. S., Atherton, P. J., Jones, D. A., . . . Narici, M. V. (2013). Skeletal muscle adaptations to physical inactivity and subsequent retraining in young men. *Biogerontology*, 14(3), 247-259. doi:10.1007/s10522-013-9427-6
- Chin, E. R. (2004). The role of calcium and calcium/calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity and mitochondrial biogenesis. *Proc Nutr Soc*, 63(2), 279-286. doi:10.1079/pns2004335
- Clark, B. C., Fernhall, B., & Ploutz-Snyder, L. L. (2006). Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: I. Skeletal muscle contractile properties and applied ischemia efficacy. *Journal of Applied Physiology*, 101(1), 256-263. doi:10.1152/jappphysiol.01402.2005
- de Boer, M. D., Maganaris, C. N., Seynnes, O. R., Rennie, M. J., & Narici, M. V. (2007). Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men. *J Physiol*, 583(Pt 3), 1079-1091. doi:10.1113/jphysiol.2007.135392
- Demangel, R., Treffel, L., Py, G., Brioché, T., Pagano, A. F., Bareille, M. P., . . . Millet, C. (2017). Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle disuse using the dry immersion model. *J Physiol*, 595(13), 4301-4315. doi:10.1113/jp273895
- Deschenes, M. R., Holdren, A. N., & McCoy, R. W. (2008). Adaptations to short-term muscle unloading in young and aged men. *Med Sci Sports Exerc*, 40(5), 856-863. doi:10.1249/MSS.0b013e318164f4b6
- Edgerton, V. R., Roy, R. R., Allen, D. L., & Monti, R. J. (2002). Adaptations in skeletal muscle disuse or decreased-use atrophy. *Am J Phys Med Rehabil*, 81(11 Suppl), S127-147. doi:10.1097/01.Phm.0000029778.56440.90
- Fitts, R. H., Riley, D. R., & Widrick, J. J. (2001). Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. *Journal of Experimental Biology*, 204(18), 3201-3208.
- Fuglevand, A. J., Bilodeau, M., & Enoka, R. M. (1995). SHORT-TERM IMMOBILIZATION HAS A MINIMAL EFFECT ON THE STRENGTH AND FATIGABILITY OF A HUMAN HAND MUSCLE. *Journal of Applied Physiology*, 78(3), 847-855.
- Heslinga, J. W., & Huijting, P. A. (1992). Effects of short length immobilization of medial gastrocnemius muscle of growing young adult rats. *Eur J Morphol*, 30(4), 257-273.
- Lamboley, C. R., Wyckelsma, V. L., Perry, B. D., McKenna, M. J., & Lamb, G. D. (2016). Effect of 23-day muscle disuse on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> properties and contractility in human type I and type II skeletal muscle fibers. *Journal of Applied Physiology*, 121(2), 483-492. doi:10.1152/jappphysiol.00337.2016
- Michael, K. (2000). Relationship of skeletal muscle atrophy to functional status: a systematic research review. *Biol Res Nurs*, 2(2), 117-131. doi:10.1177/109980040000200205

- Miles, M. P., Clarkson, P. M., Bean, M., Ambach, K., Mulroy, J., & Vincent, K. (1994). MUSCLE FUNCTION AT THE WRIST FOLLOWING 9-D OF IMMOBILIZATION AND SUSPENSION. *Med Sci Sports Exerc*, 26(5), 615-623.
- Phillips, S. M., Glover, E. I., & Rennie, M. J. (2009). Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985), 107(3), 645-654. doi:10.1152/jappphysiol.00452.2009
- Seynnes, O. R., Maganaris, C. N., de Boer, M. D., di Prampero, P. E., & Narici, M. V. (2008). Early structural adaptations to unloading in the human calf muscles. *Acta Physiologica*, 193(3), 265-274. doi:10.1111/j.1748-1716.2008.01842.x
- Sieck, G. C. (1994). Physiological effects of diaphragm muscle denervation and disuse. *Clin Chest Med*, 15(4), 641-659.
- Tesch, P. A., Lundberg, T. R., & Fernandez-Gonzalo, R. (2016). Unilateral lower limb suspension: From subject selection to "omic" responses. *J Appl Physiol* (1985), 120(10), 1207-1214. doi:10.1152/jappphysiol.01052.2015
- Thom, J. M., Thompson, M. W., Ruell, P. A., Bryant, G. J., Fonda, J. S., Harmer, A. R., . . . Hunter, S. K. (2001). Effect of 10-day cast immobilization on sarcoplasmic reticulum calcium regulation in humans. *Acta Physiol Scand*, 172(2), 141-147. doi:10.1046/j.1365-201X.2001.00853.x
- Yu, Z. B. (2013). Tetanic contraction induces enhancement of fatigability and sarcomeric damage in atrophic skeletal muscle and its underlying molecular mechanisms. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 29(6), 525-533.
- Zhan, W. Z., & Sieck, G. C. (1992). ADAPTATIONS OF DIAPHRAGM AND MEDIAL GASTROCNEMIUS-MUSCLES TO INACTIVITY. *Journal of Applied Physiology*, 72(4), 1445-1453.



8 BIJLAGEN

**Tabel 1: Zoekstrategie in Pubmed**

Nummer	Sleutelwoorden	Hits januari 2018	Hits mei 2018
#1	Muscle strength [MeSH Major Topic]	12303	12586
#2	Muscle strength	57365	57621
#3	#1 OR #2	12319	57621
#4	Muscle force	43015	43342
#5	#3 OR #4	53102	93384
#6	Muscle fatigue [MeSH Major Topic]	4373	4416
#7	Muscle fatigue	18578	18752
#8	#6 OR #7	18578	18752
#9	#3 OR #5 OR #8	66934	104815
#10	Hindlimb suspension [MeSH Major Topic]	723	729
#11	Hindlimb suspension	2403	2419
#12	#10 OR #11	2403	2419
#13	Bed rest [MeSH Major Topic]	1821	1827
#14	Bed rest	7850	7886
#15	#13 OR # 14	7850	7886
#16	Immobilisation	63815	64376
#17	Immobilization[MeSH Major Topic]	9889	9943
#18	immobilization	63815	64376
#19	#16 OR #17 OR #18	63815	64376
#20	Disuse [MeSH Major Topic]	0	0
#21	disuse	3002	3021
#22	#12 OR # 15 OR # 19 OR # 21	73557	74160
#23	Muscle atrophy [MeSH Major Topic]	8184	8328
#24	Muscle atrophy	30632	30978
#25	#23 OR #24	30632	30978
#26	Muscle wasting	25422	25722
#27	#25 OR # 26	34545	34935

#28	Muscle adaptations [MeSH Major Topic]	855	864
#29	Muscle adaptations	7296	7390
#30	Muscle adaptation	16959	17081
#31	#28 OR #29 OR #30	20411	20577
#32	Skeletal muscle [MeSH Major Topic]	156686	157890
#33	Skeletal muscle	300309	302476
#34	#32 OR # 33	300309	302476
#35	Muscle fiber, skeletal [MeSH Major Topic]	20338	20429
#36	Muscle fiber, skeletal	53264	53516
#37	#35 OR #36	53264	53516
#38	#34 OR #37	307943	310134
#39	#9 AND # 22 AND #27 AND #31 AND #38	72	74

**Tabel 2: Zoekstrategie in Web of Science**

<b>Nummer</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Hits januari 2018</b>	<b>Hits mei 2018</b>
#1	TS=muscle strength	50 100	50 173
#2	TS=muscle force	57 672	57 697
#3	TS=muscle fatigue	21 732	21 751
#4	TS=muscle atro*	21 804	21 821
#5	TS=muscle wasting	6 466	6 475
#6	TS=muscle adaptation*	18 502	18 517
#7	TS=disuse	4 533	4 539
#8	TS=immobili*	190 661	190 808
#9	TS=bed rest	8 346	8 350
#10	TS=inactivity	14 359	14 379
#11	TS=hindlimb suspension	1 302	1 302
#12	TS=skeletal muscle fiber*	27 063	27 078
#13	#1 OR #2 OR #3	110 386	110 489
#14	#4 OR #5	26 783	26 805
#15	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	216 501	216 676
#16	#6 AND #12 AND #13 AND #14 AND #15	52	52

**Tabel 3: Redenen geëxcludeerde studies**

Reden van exclusie	Artikels (n = 22)
Toepassing exclusie-criteria: Humans	(Brocca et al., 2015), (Campbell et al., 2013), (Clark, Fernhall, & Ploutz-Snyder, 2006), (de Boer, Maganaris, Seynnes, Rennie, & Narici, 2007), (Demangel et al., 2017), (Deschenes, Holdren, & McCoy, 2008), (Lamboley, Wyckelsma, Perry, McKenna, & Lamb, 2016), (Seynnes, Maganaris, de Boer, di Prampero, & Narici, 2008), (Thom et al., 2001),
Toepassing exclusie-criteria: bovenste lidmaat	(Fuglevand, Bilodeau, & Enoka, 1995), (Miles et al., 1994), (Sieck, 1994)
Geen info, cijfers over uitkomstmaten	(Brooks & Myburgh, 2014), (Chin, 2004), (Degens & Alway, 2006), (Tesch, Lundberg, & Fernandez-Gonzalo, 2016), (Michael, 2000),
Toepassing exclusie-criteria: spaceflight	(Edgerton, Roy, Allen, & Monti, 2002), (Fitts, Riley, & Widrick, 2001)
Toepassing excusie-criteria: denervatie	(Zhan & Sieck, 1992)
Geen full tekst te bekomen	(Heslinga & Huijing, 1992), (Yu, 2013)

- |                                                                                                                                                                                                                           |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 1. eligibility criteria were specified                                                                                                                                                                                    | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)                                                                         | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 3. allocation was concealed                                                                                                                                                                                               | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators                                                                                                                                 | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 5. there was blinding of all subjects                                                                                                                                                                                     | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 6. there was blinding of all therapists who administered the therapy                                                                                                                                                      | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome                                                                                                                                              | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups                                                                                                    | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by “intention to treat” | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome                                                                                                                        | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |
| 11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome                                                                                                                       | no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> where: |

*Figuur 1:* PEDro checklist



**Tabel 4: Kwaliteitsbeoordeling met behulp van PEDro Schaal**

Auteur	C 1	C 2	C 3	C 4	C 5	C 6	C 7	C 8	C 9	C1 0	C1 1	Totaal
(Anderson et al., 1999)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
(Babcock et al., 2015)	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	7
(Boonyarom et al., 2009)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
(Canon & Goubel, 1995)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
(Deschenes et al., 2001)	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	9
(Feng et al., 2016)	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	8
(Kasper et al., 1993)	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	8
(Kim & Thompson, 2013)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	8
(Kourtidou-Papadeli et al., 2004)	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	8
(Ohira et al., 2006)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
(Stelzer & Widrick, 2003)	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	8
(Taylor & Kandarian, 1994)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
(Ye et al., 2013)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
(Yu et al., 2007)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	9
1 = ja, 0 = nee, c = criteria												

Documentation Review Checklist				
Document Title:		Review Date:		
SME Reviewer(s):		Copy Reviewer(s):		
Section	Item	Y	N	Comments/Changes
Front Matter/ Overview	The title page includes required company information (e.g., logo, company name, project and document title).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	The purpose of the document is clear and complete.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	All known audiences/customers/users are described thoroughly and accurately.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	The scope of the document is accurate and complete.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Product version numbers and release dates are accurate.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	The table of contents reflects correct page numbers and section names.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Procedure/ Body Text	All steps in the procedure are accurate and complete. (For short procedures.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	-or- Step 1 text and screen shots are accurate and complete. (For lengthier procedures and corresponding screen shots.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	-or- Section 1.1 text is accurate and complete. (For sections of body text that are not broken into steps.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	All corresponding screen shots accurately display the current version of the software/clearly relate to the step text.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	All charts, graphs, and diagrams are labeled accurately and consistently.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	All sensitive or proprietary data has been redacted or masked.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	All safety, privacy, and/or other details are specified.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Copy Review	Company-specific product names and industry terminology used consistently throughout the document (e.g., proper nouns capitalized).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Acronyms are spelled out completely in the first instance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	All hyperlinks have been tested and work.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	The document flow and structure logical for the audience to follow.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Standards and Style Review	Spelling and grammar check are complete.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	The document text is concise and clear.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Header contains standard information (e.g., logo, document title).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Footer contains standard information (e.g., confidentiality statement, page number, date).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Headings match standard font, color, size styles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Body text matches standard font, color, size styles.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Figuur 2: Documentaton review checklist

**Tabel 5: Kwaliteitsbeoordeling met behulp van Documentation Review**

<b>Documentation review</b>			
<b>Item</b>	<b>(Cho et al., 2016)</b>	<b>(Favier et al., 2008)</b>	<b>(Fitts et al., 1991)</b>
1	Y	Y	Y
2	Y	Y	Y
3	Y	Y	Y
4	Y	Y	Y
5	Y	Y	Y
6	N	N	N
7	/	/	/
8	/	Y	Y
9	Y	/	/
10	/	Y	N
11	Y	Y	Y
12	/	/	/
13	N	N	Y
14	Y	Y	Y
15	Y	Y	Y
16	/	Y	/
17	Y	Y	Y
18	Y	Y	Y
19	Y	Y	N
20	Y	Y	N
21	Y	N	N
22	Y	Y	Y
23	Y	Y	Y
<b>Totaal</b>	<b>88%</b>	<b>85%</b>	<b>73%</b>
Y = ja, N = nee, /= niet van toepassing			

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include     Exclude     Seek further info

Figuur 3: JBI critical appraisal checklist for Case-report

Tabel 6: Kwaliteitsbeoordeling voor Case Report

Case Report									
Auteur	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	Totaal
(Hinkle et al., 2005)	1	n.v.t.	1	1	1	n.v.t.	?	0	4

1 = ja, 0 = nee, ? = onduidelijk, n.v.t. = niet van toepassing, C = criteria

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include     Exclude     Seek further info

Figuur 4: JBI critical appraisal checklist for cohort studies

Tabel 7: Kwaliteitsbeoordeling voor Cohort

Cohort												
Auteur	C 1	C 2	C 3	C 4	C 5	C 6	C 7	C 8	C 9	C10	C1 1	To-taal
(Hanson et al., 2013)	1	1	1	?	0	1	1	1	1	n.v.t.	1	8
1 = ja, 0 = nee, n.v.t. = niet van toepassing, ? = onduidelijk, C = criteria												

## **I. Title**

- States that the manuscript is a clinical commentary-current concept review.
- Maximum length = 150 characters (including punctuation and spaces)

## **II. Abstract**

- Word limit = 300 words or fewer
- Structure: Background and Purpose, Description of Topic with Related Evidence, Outcome measures if appropriate, Discussion/Relation to Clinical Practice

## **III. Body of Manuscript**

### **A. Background and Purpose**

- Discuss thoroughly the theory, concept, or thought process to be demonstrated, citing the major references related to the theory.
- Discuss how you believe the theory, concept or thought process could be applied to physical therapist practice, citing supporting literature; may relate to how the theory, concept or thought process could be applied to an evaluation or intervention approach.
- End with a purpose statement that clearly indicates that the focus of the clinical commentary or current concept review is to demonstrate how the theory was applied to some aspect of physical therapist practice (eg. "The purpose of this clinical commentary is to demonstrate how [name of theory] was used to develop an intervention approach for ...").

### **B. Description of topic with related evidence**

- Describe the topic (evaluation, intervention, or both) in detail. Details of how the approach was developed should be in the context of the theory being demonstrated. Descriptions of the approach should provide enough detail that readers can replicate them.
- May use tables, figures, and appendixes to enhance the detailed description.
- Provide the parameters of the approach (ie, intensity, frequency, and duration) and rules for progression.

### **C. Outcome**

- If not already in the examination section, provide operational definitions of the outcome measures and their purpose, and cite evidence for reliability and validity. Priority is given to validated outcome measures. If reliability and validity have not been estimated for a measure, acknowledge this, and make presumptive arguments that the measurements would be reasonably reliable and valid for the purpose of the case.

### **D. Discussion**

- Reflect back on how the approach adequately demonstrates the application of the theory to practice. The key points of development and application of the approach should be tied back to the original theory or existing evidence. Discuss whether the outcomes might suggest that the theory was successfully applied.
- Refer to previous literature to explain how it relates to application of this theory to practice as presented in the case.
- Offer suggestions for further research.

## **IV. References**

- Use references as appropriate to provide evidence.

## **V. Tables and Figures**

- Tables and figures are used to supplement the material presented in the manuscript

*Figuur 5:* Checklist for clinical commentary

**Tabel 8: Kwaliteitsbeoordeling voor Clinical Commentary**

<b>Clinical commentary</b>									
<b>Criteria</b>	<b>1 (a, b)</b>	<b>2 (a, b)</b>	<b>3A (a, b, c)</b>	<b>3B (a, b, c)</b>	<b>3C (a)</b>	<b>3D (a, b, c)</b>	<b>4 (a)</b>	<b>5(a)</b>	<b>Totaal (%)</b>
(Thompson, 2002)	(1, 1)	(1, 1)	(1, 0, 1)	(1, 1, 1)	1	(0, 1, 1)	1	1	87%
1 = item voldoet, 0 = item voldoet niet, # (a, b) = item met subitem									

**Tabel 9: Kwaliteitsbeoordeling: Bias**

<b>Auteurs</b>	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>B3</b>	<b>B4</b>	<b>B5</b>
Anderson al., 1999	0	0	0	1	0
Babcock et al., 2015	0	?	0	1	0
Boonyarom et al., 2009	0	0	0	1	0
Canon & Goubel, 1995	0	0	0	1	0
Cho et al. 2016	/	/	/	?	/
Deschennes et al., 2001	0	0	0	0	0
Favier et al., 2008	/	/	/	?	/
Feng et al., 2016	0	0	0	1	0
Fitts et al., 1991	/	/	/	?	/
Hanson et al., 2013	0	?	0	0	0
Hinkle et al., 2005	1	?	0	1	0
Kasper et al., 1993	0	0	0	1	1
Kim & Thompson 2013	?	0	0	1	0
Kourtidou et al., 2004	0	?	0	1	0
Ohira et al., 2006	0	0	0	1	0
Stelzer & Widrick, 2003	0	0	0	1	0
Taylor & Kandarian, 1994	0	0	0	1	0
Thompson, 2002	/	/	/	?	/
Ye et al., 2013	0	0	0	1	0
Yu et al., 2007	0	0	0	1	0
1 = aanwezig; 0 = afwezig; ? = onduidelijk, te weinig informatie; / = niet van toepassing B1 = Selection bias; B2 = Allocation bias; B3 = Performance bias; B4 = Detection bias; B5 = Attrition bias					



**Tabel 10: Kwaliteitsbeoordeling: sterkte-zwakte analyse**

Auteurs	Sterktes	Zwaktes
Anderson et al., 1999	<p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p> <p><b>Statistische calculatie</b></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Metingen:</b> gestandaardiseerd</p> <p><b>Steekproefgrootte:</b> <math>p &lt; 0.05</math> en <math>p &lt; 0.01</math></p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> klein: <math>n = 12</math></p>
Babcock et al., 2015	<p><b>Metingen:</b> gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie</b></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p> <p><b>Steekproefgrootte:</b> <math>p &lt; 0.05</math>,</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> klein: <math>n=12</math></p> <p><b>Geen gegevens over randomisatie</b></p>
Boonyarom et al., 2009	<p><b>Metingen:</b> gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>p &lt; 0.05</math></p> <p><b>Steekproefgrootte:</b> groot: <math>n=20</math></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	
Canon & Goubel, 1995	<p><b>Metingen:</b> gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>p &lt; 0.05</math> of <math>p &lt; 0.01</math></p> <p><b>Steekproefgrootte;</b> groot (<math>n=38</math>)</p>	

	<p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	
Cho et al., 2016	<p>Duidelijke beschrijving resultaten</p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p>	<p><b>Statistische calculatie:</b> geen</p> <p>Geen informatie over de onafhankelijkheid van de reviewers</p>
Deschenes et al., 2001	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>p &lt; 0.05</math></p> <p><b>Steekproefgrootte:</b> <math>n = 16</math>, power 80%</p> <p><b>Studieopzet:</b> Voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	
Favier et al., 2008	<p>Duidelijke beschrijving resultaten</p>	<p><b>Statistische calculatie:</b> geen gegevens</p> <p>Geen informatie over de onafhankelijkheid van de reviewers</p>
Feng et al., 2016	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie</b></p> <p><b>Follow-up:</b> 3, 7, 15, 30, 45 en 60 dagen</p> <p><b>Studieopzet:</b> Voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> onvoldoende beschreven</p>
Fitts et al., 1991	<p>Duidelijke beschrijving van tabellen: duidelijk waar data gehaald zijn.</p>	<p><b>Statistische calculatie:</b> geen gegevens</p>

	Goede structuur artikel	Onduidelijke tekst
Hanson et al., 2013	<p><b>Metingen:</b> Voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische Calculatie:</b> <math>p &lt; 0.05</math></p> <p><b>Steekproefgrootte:</b> groot; <math>n=35</math></p> <p><b>Studieopzet:</b> Voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	<b>Geen gegevens over randomisatie</b>
Hinkle et al., 2005	<p><b>Metingen:</b> gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> <math>n=8</math> in IMM-groep. Kleine groep</p> <p><b>Baseline karakteristieken:</b> miniem beschreven</p> <p><b>Geen gegevens over randomisatie</b></p>
Kasper et al., 1993	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Follow-up:</b> 7, 14 &amp; 28 dagen</p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Baseline karakteristieken steekproef:</b> voldoende beschreven, geen significante verschillen in gewicht</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> <math>n=5</math>, kleine groep</p> <p><b>Populatie:</b> verlies van steekproef in de recovery groep van 4 en 7 dagen.</p>
Kim & Thompson, 2013	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Steekproefgrootte:</b> voldoende groot, <math>n=14</math></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	
Kourtidou et al., 2004	<b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd	<b>Steekproefgrootte:</b> $n=15$ over experimentele en controlegroep.

	<p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Follow-up:</b> 45 en 70 dagen lang HLS; lange periode.</p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p> <p><b>Baseline karakteristieken steekproef:</b> goed beschreven</p>	<p>Niet voldoende beschreven</p> <p><b>Geen gegevens over randomisatie</b></p>
Ohira et al., 2006	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> klein, n=5 in HU groep</p>
Stelzer & Widrick, 2003	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> Verschillende soorten muizen werden bestudeerd, met kleine steekproefgrootte (<math>N &lt; 10</math>)</p>
Taylor & Kandarian, 1994	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> klein (n=5) in experimentele groep</p>
Thompson, 2002	<p>Resultaten werden duidelijk en bondig beschreven.</p> <p>Goede opbouw en structuur.</p> <p>Tabellen werden gegeven en besproken</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> werd besproken in de tabellen: <math>P &lt; 0.05</math></p>	<p>Geen beschrijving van steekproef en steekproefgrootte.</p>
Ye et al., 2013	<p><b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd</p> <p><b>Statistische calculatie:</b> <math>P &lt; 0.05</math></p> <p><b>Follow-up:</b> 7, 14, 21 dagen</p> <p><b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven</p> <p><b>Populatie:</b> geen drop-outs</p>	<p><b>Steekproefgrootte:</b> klein, n=12 in IMM groep</p>

Yu et al., 2007	<b>Metingen:</b> voldoende gestandaardiseerd <b>Statistische calculatie:</b> $P < 0.05$ <b>Follow-up:</b> 3, 5, 7, 14, 28 dagen <b>Studieopzet:</b> voldoende beschreven <b>Populatie:</b> geen drop-outs	<b>Steekproefgrootte:</b> Niet duidelijk besproken
-----------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Tabel 11: Data-extractie

Auteur	Populatie	Interventie	Uitkomstmaten	Resultaten
<p><b>(Anderson et al., 1999)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 weken oude mannelijke Sprague–Dawley rats</li> </ul>	<p><b>HS-groep:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 weken met achterste poten opgehangen</li> <li>- Soleus weggenomen → bewaard op 25°C in zout-H<sub>2</sub>O</li> <li>- Referentielengte (L<sub>0</sub>); isometrische twitch maximaal</li> <li>- Max. tetanische tensie: 80 Hz stimulus met 1 ms pulsduur</li> <li>- 800 ms na begin; release aan 30cm/s</li> <li>- Isovelocity verkorting</li> <li>- Laatste 2 stappen herhaald</li> </ul> <p><b>Ingevroren in vloeibaar stikstof na test</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CSA</li> <li>- Kracht-snelheid</li> <li>- Spiervezeltype</li> </ul>	<p><b>Mechanische parameters:</b></p> <p>Significant verschil in twitch tensie (-60%, P&lt;0.01), tetanische tensie (-77%, P&lt;0.01) en isometrische stress (-34%, P&lt;0.01).</p> <p>Significant hogere waarde voor verkortingsnelheid in HS (74.5%, P&lt;0.01)</p> <p>Maximale extensie van de elastische component: hoger voor HS (23% stijging, P&lt;0.01)</p> <p><b>Histologisch:</b></p> <p>CSA gemiddelde type I vezels: 2385±109µm<sup>2</sup> voor C-groep en 1190±131µm<sup>2</sup> HS-groep</p> <p>Type II vezels: 2317±366µm<sup>2</sup> voor C-groep</p>

				<p>en <math>1299 \pm 295 \mu\text{m}^2</math> voor HS-groep</p> <p>Percentage type I vezels was <math>80.3 \pm 9.9\%</math> voor de C-groep en <math>47.1 \pm 4.6\%</math> voor de HS-groep</p> <p>Percentage type II vezels was <math>19.7 \pm 9.9\%</math> voor de C-groep en <math>52.8 \pm 4.7\%</math> voor de HS-groep</p>
<b>(Babcock et al., 2015)</b>	<p>6 maanden oude oude Wistar ratten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle (n=6)</li> <li>- Hindlimb suspension (n=6)</li> </ul>	<p><b>HS:</b></p> <p>10 dagen hindlimb suspension (HS)</p> <p>Na 10 dagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wegnemen rode deel tibialis anterior</li> </ul> <p><u>Immunofluorescente kleuring:</u></p> <p>Wegnemen bevroren cross sections → in buffer met formaldehyde (pH7.2) voor 2 min → 3x wassen in ververste buffer 10 min. → in buffer met ammoniumchloride voor 30</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CSA</li> <li>- Aantal myonuclei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Significant effect op CSA (<math>P &lt; 0.01</math>)</li> <li>- Minder myonuclei per spiervezel bij HS (<math>P &lt; 0.01</math>)</li> <li>- Minder satelietscellen per spiervezel bij HS</li> </ul>

		<p>min. → opnieuw 2x wassen in ververste buffer.</p> <p><u>Beeldanalyse:</u> via photoshop.</p>		
<b>(Boonyarom et al., 2009)</b>	<p>Volwassen mannelijke Wistar raten (10 weken oud) van 269 ± 5.24g</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle</li> <li>- Hindlimb suspension (HS)</li> <li>- HS+ elektrische stimulatie 1</li> <li>- HS+ elektrische stimulatie 2</li> </ul>	<p><b>HS:</b> 2 weken ophangen achterste ledematen. Voorste konden vrij bewegen.</p> <p>Na 2 weken; euthanasie met 50 mg/kg natrium pentobarbital intraperoneaal.</p> <p>De soleus (sol) en extensor digitorum longus (EDL) werden weggenomen van het rechterlidmaat → fixatie 10% formalin</p> <p>Linker lidmaat → natte en droge weging</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weging met analytische balans</li> <li>- Gedroogd op 60°C</li> <li>- Weging</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CSA (spiervezels)</li> <li>- Spiervezeltype</li> </ul>	<p><b>Spiervezel CSA:</b> <b>HS:</b> sol → significante daling in spiervezel CSA type I en II (54.92%, 33.21%) EDL → significante daling in spiervezel CSA type I en II (17.95%, 19.42%) De daling in spiervezel CSA is groter in de sol. In de sol waren wel de type I vezels meer aangedaan, terwijl in de EDL de type II meer aangedaan waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CSA daalt na HS</li> </ul> <p><b>Aantal spiervezeltypes:</b> sol: significante daling type I vezels en stijging type II bij HS. (P&lt;0.05) EDL: significante daling type II vezels en stijging type I bij</p>



		<p><u>Histologische analyse:</u>          Spieren werden in 10 % formaline gelegd + paraffine → kleine delen afsnijden → op glasplaat gelegd → deparaffineren → hematoxiline en eosine</p> <p>CSA: image analyzer system</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 200 vezels per spier geanalyseerd</li> </ul>		<p>HS (P&lt;0.05).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sol: meest type I (91.75%)</li> <li>- EDL: meest type II (97.53%)</li> <li>- Sol: daling densiteit type I spiervezels</li> <li>- EDL: daling densiteit type II spiervezels</li> </ul>
<b>(Canon &amp; Goubel, 1995)</b>	<p>38 volwassen mannelijke Wistar ratten; 220-230g</p> <p>2 groepen:</p> <p>Groep 1 (n = 18): mechanische analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control</li> <li>- HS</li> </ul> <p>Groep 2 (n = 20): histochemische analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control</li> <li>- HS</li> </ul>	<p>Na 3 weken; intraperitoneale injectie van Natrium pentobarbital. Wegnemen soleus → Ringer oplossing (25°, 95% O<sub>2</sub>, 5%CO<sub>2</sub>)</p> <p><b>Mechanische analyse:</b>          Horizontale ophanging, distale deel hangt vast aan een kracht-transducer, Proximaal aan elektromagnetische ergometer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L0 bepalen</li> <li>- Tetanische stimuli (80 Hz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewicht spieren</li> <li>- Verkortingsnelheid</li> <li>- Spiervezeltype</li> </ul>	<p><b>Lichaamsgewicht en spiergewicht:</b>          Significant verschil in LG tussen 2 groepen (P&lt;0.01)          Soleus HS rat was 51% lichter (P&lt;0.01)</p> <p><b>Kracht en twitch:</b>          Significante daling twitch tensie en tetanische tensie</p> <p><b>Verkortingsnelheid max:</b>          HS: daling Vmax</p> <p><b>Tensie/extensie:</b>          HS: minder stijve soleus</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 parallel zilver elektrodes</li> <li>- Supramaximale pulsen van 1 ms</li> <li>- Rustperiode 5 min tussen 2 tetanische schokken</li> </ul> <p>Ergometer: gecontroleerde release aan maximale snelheid (30 cm/s-1) met daarna snelle release</p> <p>Serieel-elastische stijfheid: 10-15 releases aan # amplitudo's</p> <p><b>Histochemische analyse:</b> Soleus werd bevroren in vloeibaar stikstof. Op -20°C werden seriele cross sections (16µm) geknipt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alkaline buffer (pH 10.3), 9 min, 37°C</li> </ul>		<p><b>Histochemische analyse:</b> Stijging aantal type II vezels bij HS (P&lt;0.01)</p>
<b>(Cho et al., 2016)</b>	<p>Knaagdieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muizen</li> </ul>	<p><b>Immobilisatie:</b> Ingipsen van de poot in een</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spiervezeltype</li> <li>- CSA</li> </ul>	<p><b>Immobilisatie:</b> - Spieren in verkorte</p>

	<p>- Ratten</p>	<p>bepaalde positie (niet meege- deeld)</p> <p><b>Hindlimb suspensie:</b> Achterste poten worden aan de staart vastgebonden waarna deze aan een kooi wordt vast- gemaakt. Voorste poten kun- nen vrij rondlopen</p>		<p>positie tonen meer atrofie dan in ver- lengde positie (en- kel)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meer daling in type I vezels in de soleus. Type II minder aan- gedaan bij enkel- immobilisatie</li> </ul> <p><b>Hindimb suspensie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3-28 dagen → EMG soleus en gastro- cnemius toonde da- ling maar ging lang- zaam terug naar controle niveau. Di- rect na unloading: 50% proteïnen per soleus</li> <li>- Daling in proteïnen meer in type I vezels</li> <li>- 50% daling van con- tractiele tensie en massa van de so- leus en plantaris. sol toonde ook verande-</li> </ul>
--	-----------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				ringen in contractiesnelheid.
<b>(Deschenes et al., 2001)</b>	<p>16 jonge Fischer 344 ratten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle (n = 8)</li> <li>- Hindlimb suspensie (HS) (N= 8)</li> <li>- 4 weken</li> </ul>	<p>10 µm dikke stukjes spier bij -20° C → preincubatie pH 4.55 (sol) of 4.40 (EDL): type vezel bepalen.</p> <p>1 stukje spier per grote spier → preincubatie pH 10.3 → accuraatheid kleuren nagaan</p> <p>Kleuring werd bekeken met Olympus BX 60 microscoop</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100-150 vezels per spier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CSA-spiervezels</li> <li>- Soorten spiervezels</li> </ul>	<p><b>Spiervezelgrootte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sol: daling type I vezels, Type IIA en 2X/B in 8 maanden oude ratten bleken resistent voor unloading</li> <li>- EDL: geen atrofie na 4 weken HS, Wel type IIA vermindering bij HS.</li> </ul> <p><b>Spiervezelverdeling:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sol: geen verschil in vezeltypedistributie tussen HS en controle. Net iets meer type I vezels</li> <li>- EDL: groter percentage type IIA vezels bij jonge ratten</li> </ul>
<b>(Favier et al., 2008)</b>	Ratten en muizen	Conditie van disuse en het gebruik van spieren met aandacht voor weerstandstraining (niet relevant)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CSA-spiervezel</li> <li>- Proteïnesynthese</li> <li>- DNA</li> </ul>	<p><b>Vezel CSA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daling met 50% na 2-5 weken immobilisatie</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verlies CSA na HS: stijging 4<sup>E</sup>-BP1/eIF4E complex formatie</li> <li>- Overexpressie TSC1 → atrofie</li> </ul> <p><b>Proteïnesynthese:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermindering na 6u immobilisatie/14d bed rest</li> <li>- HS: ook daling in gastrocnemius &amp; soleus + stijging proteïne degeneratie → proteïneverlies</li> <li>- HS: daling gefosforyleerde staat AKt, mTOR en p70S6K</li> <li>- Fosforilatie eEF2 is verminderd in soleus na 7 dagen HS</li> </ul> <p><b># myonuclei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daling myonuclei in spiervezels na disuse (HS, immo)</li> </ul>
--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p><b>Gewicht spier:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sol geen verschil na 2 weken unloading</li> </ul> <p><b>Groefactoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daling IGF-1mRNA na 2 dagen unloading → steeg terug naar controle niveau na 8 dagen</li> <li>- 14 dagen HS: daling in IGF-1 content in de plantaris, maar niet in de tibialis anterior</li> </ul> <p><b>Proteolyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nedd4 &amp; XIAP activiteit bij 1, 4, 7, 14 dagen HS</li> <li>- Stijging ubiquitine na unloading</li> </ul>
<b>(Feng et al., 2016)</b>	4 maanden oude mannelijke C57BL/muizen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controle</li> </ul>	<b>Contractiemetingen soleus:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inspuiten isoflurane via neusmasker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spierkracht</li> <li>- Spiermassa</li> <li>- Vezeltype</li> </ul>	<b>Massa en spierkracht soleus:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lichaamsgewicht</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hindlimb (28 d)</li> <li>- Randomisatieproces</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incisie enkel → sol-seuspees blootleggen</li> <li>- Muis op platform (37°C), knie van 1 been geïmobiliseerd tussen 2 schroeven</li> <li>- Voet vastgetaped op platform + andere pees soleus werd blootgelegd</li> <li>- Platina elektrodes rond de nervus ischiadicus</li> <li>- Twitch werd bekomen via stimulatie nervus ischiadicus 0.1 ms rechthoekspuls bij 2-4 V</li> <li>- Bepalen optimale lengte spier: maximale isometrische twitch kracht (stapsgewijs spierlengte verhogen)</li> <li>- Tetanische contracties 200 Hz voor 500 m met 1 min interval (20 min lang)</li> <li>- Hierna stimulaties 80-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteïne content</li> </ul>	<p>HS lager na 4 weken HS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrofie in soleus na 4 weken HS (afname CSA)</li> <li>- Tetanische kracht soleus gedaald na 4 weken HS</li> <li>- Resistentie tegen vermoeidheid daalde na 4 weken HS in soleus</li> </ul> <p><b>Proteïnen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daling 2 proteïnebanden na 4 weken HS</li> <li>- Vermindering titine na 4 weken HS</li> <li>- PGC-1alfa en mitofusine-2 verminderd na HS</li> </ul> <p><b>Vezeltype:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daling MHC 2a en stijging MHC 2b en 2x na 4 weken HS</li> </ul>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>260 Hz → zoeken optimale frequentie voor maximale tetanische kracht (Po) (meestal rond 200 Hz)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vermoeidheidsprotocol: 300 herhalingen van 500 ms iedere 1.5 s.</li> <li>- Hierna herstel 500 ms, 200 Hz per minuut voor 20 min</li> </ul>		
<b>(Fitts et al., 1991)</b>	Ratten en mensen (niet relevant)	Hindlimb suspension en uithoudingstraining	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CSA-spiervezel</li> <li>- Aantal Cross-bridges</li> <li>- Spierkracht (en de relatie met calcium en snelheid)</li> </ul>	<p><b>Vezeldiameter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daling in diameter van trage (SO) en snel oxidatieve (FOG) na hindlimb (75±2 naar 41±1 en 56±2 naar 49±3 respectievelijk)</li> </ul> <p><b>Cross bridges per CSA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tetanische kracht trage soleus verminderde (28% na 2 weken HS)</li> </ul> <p><b>Krachtontwikkeling:</b></p>



				<ul style="list-style-type: none"><li>- 2 en 4 weken HS gaven veranderingen in de maximale krachtontwikkeling</li></ul> <p><b>Kracht-Calcium relatie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Vooral verschil in slow-twitch vezels</li></ul> <p><b>Kracht-snelheidscurve:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Stijging verkortings-snelheid in de trage vezels (P&lt;0.05)</li></ul>
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>(Hanson et al., 2013)</b></p>	<p>35 C57BL/6 mannelijke muizen (10-11 weken oud, 27.3 ± 0.6 gram)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dag 0 HS</li> <li>- Dag 1 HS</li> <li>- Dag 3 HS</li> <li>- Dag 7 HS</li> <li>- Dag 14 HS</li> </ul>	<p><b>Hindlimb suspension:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polycarbonaat kooien</li> <li>- Staart opgehangen aan dak van de kooi</li> </ul> <p><b>Hindlimb Exertion Force Test (HEFT):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kracht productie tijdens HS</li> <li>- Haak-mechanisme aan basis staart</li> <li>- Schok in de staart (1.5 mA, 0.3s) → ontsnapingsrespons</li> <li>- 2<sup>e</sup> schok na 2 minuten rust → maximale kracht van 2<sup>e</sup> schok werd gebruikt voor analyse</li> </ul> <p><b>Metingen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kracht, vermoeidheid en herstel soleus via elektrische stimulatie</li> <li>- Spieren in Krebs oplossing (37°C, 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spiermassa en lichaamsgewicht</li> <li>- Spierkracht</li> <li>- CSA</li> </ul>	<p><b>Lichaamsgewicht:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dag 1: daling lichaamsgewicht (7%), terug naar baseline dag 14 (3% daling)</li> <li>- Dag 3: daling 8% lichaamsgewicht</li> <li>- Dag 7: daling 5% lichaamsgewicht</li> </ul> <p><b>Spiermassa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10% daling in kuiten na dag 7</li> <li>- 13% daling kuiten, 10% daling gastrocnemius, 25% daling soleus dag 14</li> </ul> <p><b>Hindlimb kracht:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22% daling dag 1</li> <li>- 25% daling dag 3</li> <li>- 20% daling dag 7</li> <li>- 25% daling dag 14</li> <li>- Daling tetanische kracht soleus dag 1 (37.8% en dag 14)</li> </ul>
-------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soleus opgehangen tussen 2 haken, waarvan 1 vast aan kracht-transductor</li> <li>- Optimale rustlengte</li> <li>- Platinum elektrodes aan beide spierzijden verzorgden de elektrische impulsen</li> <li>- Amplitudo: 80 mA</li> <li>- Tetanische respons: 0.2 ms pulsduur)</li> <li>- Vermoeidheid: tetanische responsen aan 1 Hz voor 3 min. Iedere 15 seconden werd de respons gemeten</li> <li>- Herstel: tetanische respons na 15s, 30s, 1 min, 5 min en 15 min.</li> </ul> <p><b>Weefsel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quadriceps, TA, EDL, sol, plantaris, gastrocnemius</li> <li>- Massa bepalen (nat)</li> <li>- Bevroren in vloeibaar</li> </ul>		<p>(41%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dag 3 en 7: daling kracht met 11% en 19.7%</li> <li>- Tetanische respons na vermoeidheid: daling na dag 1 en 14</li> </ul> <p><b>CSA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrocnemius: daling 17.6% en 24.5% na dag 7 en 14 voor MHC 1 vezels</li> <li>- Soleus: daling 28.4% en 35% na dag 7 en 14 voor MHC 1 vezels</li> </ul>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>stikstof</p> <p><b>Immunohistochemische analyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Secties (10µm) van de spier wegnemen (-20°C)</li> <li>- 10 min drogen, 1 uur in permeabel/blocking oplossing (PBO)</li> <li>- 3 keer spoelen in deze oplossing → voor 1 nacht in antilichaamoplossing (4°C)</li> <li>- 3 keer spoelen in PBO → 3x 5 min weken in PBO</li> <li>- Foto met camera vast aan fluorescerende microscoop</li> </ul> <p><b>Proteïne isolatie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteïne lysaten → spannings-contrasties</li> </ul>		
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

<p><b>(Hinkle et al., 2005)</b></p>	<p>Mannelijke C57B16 muizen (20-30g) en vrouwelijke Sprague-Dawley ratten (225-250g)</p>	<p>→ 1 w acclimatisatie in kooien</p> <p>→ Onder standaard condities in kooien</p> <p>→ Muizen geanestheseerd met isofluraan, rechterbeen werd ingegipst van de knie tot de tenen.</p> <p>→ 10 d na ingipsen werden de TA en MG spieren gedissecteed en schoongemaakt van pezen en bindweefsel</p> <p>→ Daarna werden ze gewogen</p> <p>-&gt; 8 muizen per groep</p> <p>- telkens EDL en sol werden uitgesneden.</p> <p>- gebonden aan een elektrisch krachtenplatform en gestimuleerd voor de spierkracht te bepalen.</p> <p>- daarna zijn ze verwijderd en gewogen.</p>	<p>- Het vermogen om kracht te genereren</p> <p>- Spiermassa en spierkracht</p>	<p><b><u>Massa:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Er is een daling van +-20% in Tibialis anterior en mediale gastrocnemius na 10d ingipsen.</li> <li>- +-25% verlies in EDL en sol na 10d</li> </ul> <p><b><u>Absolute spierkracht:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- +-25% verlies in EDL en sol absolute kracht</li> </ul>
<p><b>Kasper et al., (1993)</b></p>	<p>- Vrouwelijke volwassen ratten.</p>	<p>- Ratten gerandomiseerd in 1 vd 3 groepen:</p>	<p>• Veranderingen in spiermassa</p>	<p><b><u>Spiermassa:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sol spiermassa (mg)</li> </ul>

	<p>- 120 - 135 dagen oud</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non HLS</li> <li>• HLS (7d) en sedentair herstel</li> <li>• HLS en looptraining als herstel</li> </ul> <p>9 Vergelijkingen tussen controle en experimentele groep werden gedaan op 7, 14 en 28 dagen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spiervezel distributie</li> <li>• Mean fiber CSA</li> </ul>	<p>significant gedaald na 7d HLS; <math>t(22) = 3.8, p \leq 0.001</math>.</p> <p>- Plantaris: significante daling in spiermassa na 7d HLS; <math>t(14) = 2.9, p \leq 0.01</math></p> <p><b><u>CSA:</u></b></p> <p>- Type Ilo vezels hadden een significant verlies van 36% vergeleken met controlegroep; <math>t(20) = -2.1, p \leq 0.02</math>. (Tabel 2)</p> <p>Korte termijn HS: geen effect op mean fiber CSA of vezel CSA in plantaris spier. Maar wel een shift in de distributie van fast-twitch vezels van 2g naar 2o.</p> <p>1. percentage type IIg vezels daalde 27% van controle waarde, <math>t(14) = 2.9, p = 0.01</math>, terwijl type Ilo verhoogde tot 138% van controle waarde, <math>t(14) = -3.9, p</math></p>
--	------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				≤ 0.001. (Tabel 3).
<b>Kim &amp; Thompson, 2013</b>	Mannelijke Fischer 344 Brown Norway F1 Hybrid (F344BNF1) ratten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Jongvolwassenen (5-12m)</li> <li>→ Middel-oud (24-31 maanden)</li> <li>→ Oud (32-37m)</li> </ul> <p>Random toegewezen naar 1 vd 3 groepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 14d Weight-bearing (WB) in controlegroep (n=21)</li> <li>→ 14d Non-weight bearing (NWB) (n=14)</li> <li>→ 14d NWB + exercise (n=13)</li> </ul> <p>NWB = hindlimb suspension.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Vezellengte en vezeldiameter</li> <li>→ Maximale isometrische krachtproductie(MIK) en specifieke tensie (MIK/CSA)</li> <li>→ Power &amp; maximale verkortings-snelheid</li> <li>→ MHC componenten</li> </ul>	<p><b><u>Absolute piek power (APP)</u></b> Jongvolwassen groep na 2w: geen verandering van APP in MHC type II vezels in de NWB groep. Middel volwassenen groep na NWB: 53% (P&lt;0,001) vermindering van APP.</p> <p><b><u>Normalized power + atrophy (diameter, uM)</u></b> Het absolute piekvermogen wordt uitgedrukt ten opzichte van de vezel-CSA onder omstandigheden die atrofie induceren; dit is gedefinieerd als genormaliseerd vermogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In MHC type I vezels, NWB heeft geen daling teweeggebracht.</li> <li>- In MHC type II vezels, NWB heeft een daling van 29% in genormaliseerd vermogen en 21% in vezel diameter teweeggebracht (enkel</li> </ul>

				<p>in middel volwassen rat- ten). (<math>P=0,024</math>, <math>p &lt; 0,001</math>)</p> <p><b><u>P0 (peak force) en P0/CSA (specific tension)</u></b></p> <p>Bepalen van mogelijke mecha- nismen voor veranderingen in absoluut piekvermogen met inactiviteit, werd piek kracht (P0) geëvalueerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NWB in jongvolwassen groep: 38% daling van P0 (<math>P = 0,007</math>) van de MHC type I vezels.</li> <li>- NWB in jongvolwassen groep: 16% daling van P0 (<math>P = 0,008</math>) en 40% in middel volwassen groep (<math>p &lt; 0,001</math>) in MHC type II vezels.</li> </ul> <p><b><u>Vmax (maximale verkortings- snelheid)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MHC type I vezels, Vmax was niet veran- derd in NWB.</li> </ul>
--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



				<ul style="list-style-type: none"> <li>- MHC type II vezels, significante daling in Vmax bij jongvolwassenen (-15%, P=0,04) en middel volwassenen (-30%, P=0,01) groepen.</li> </ul> <p><b><u>a/P0</u></b> = geeft wijzigingen in kracht lengte curve weer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In MHC type I vezels, NWB gaf geen verandering in a/P0.</li> <li>- MHC type II vezels, geen verandering bij de NWB.</li> </ul>
<b>Kourtidou-Papadeli et al., 2004</b>	15 Wistar ratten, tussen 275 en 300g.	<p>2 groepen,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Experimentele: HLS van 45 en 70 dagen</li> <li>→ Controlegroep zonder HLS. Met zelfde karakteristieken als de experimentele groep.</li> </ul> <p>12uur licht en donker, tussen 22° en 24°.</p> <p>Overton –Timplin-stump methode van suspensie.</p>	Spiergewicht, single en tetanische contracties, en vermoeidheid van slow-twitch soleus en fast-twitch EDL spieren van de ratten gemeten na 45 dagen en 70 dagen HLS.	<p><b><u>Spiergewicht:</u></b> Statistisch significante vermindering van het gewicht vd sol spier (p&lt;0.05) en een niet significante vermindering voor de EDL. 33.87% vermindering van sol spier en 15.08 voor de EDL na 45 dagen, 6.98% en 9.91% na 70 dagen HLS respectievelijk, vergeleken met controlegroep.</p> <p><b><u>Vermoeidheid:</u></b></p>

			<p>Significante verschillen tussen controlegroep en HLS groep voor alle vermoeidheidscondities. <math>t(8) = 3.40</math>, <math>P &lt; 0.05</math>, <math>t(8)=3.82</math>, <math>p &lt; 0.05</math>, <math>t(8)=6.14</math>, <math>p &lt; 0.05</math>, <math>t(8)=11.23</math>, <math>p &lt; 0.05</math>, <math>t(8)=13.12</math>, <math>p &lt; 0.05</math>, respectievelijk.</p> <p>Time-to-peak tension (TTP) en half-relaxation time (1/2 RT) lijken groter in de HLS groep voor EDL en sol vergeleken met controlegroepen. (Tabel 4).</p> <p>Single 2 van sol verhoogde in HLS groep vergeleken met controlegroep na 3' recovery. (Tabel 4).</p> <p>Enkel sol spier tensie was significant verminderd na 70 dagen HLS (<math>p &lt; 0.05</math>), en verminderd maar niet significant na 45 dagen. Voor EDL spier: vermindering van spiertensie na 70 dagen maar was niet significant.</p> <p><b><u>Histologisch:</u></b></p> <p>Zowel type I als 2a vezels zijn meer geatrofieerd na 70d HLS.</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>Er was een relatieve stijging van type II vezels van 20% naar 30%, waarbij een transformatie was van type I naar type II vezels.</p> <p><b><u>Hematologisch:</u></b></p> <p>Controlegroep vs 45d en 70d HLS: calcium levels waren significant lager na 70d HLS maar niet na 45d.</p>
<b>Ohira et al., 2006</b>	20 volwassen mannelijke Wistar ratten (180-200g)	<p>10 dagen Hindlimb unloading (HU).</p> <p>20 ratten gerandomiseerd over 4 groepen (n=5/groep).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ 2 groepen als controle: pre-suspension cage controls (Pre-CC) &amp; age-matched post-suspension cage controls (Post-CC).</li> <li>→ 2 groepen met HU.</li> </ul> <p>In een van de HU-groep:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Linker achterbeen dient als een HU-controlegroep.</li> <li>→ Rechter achterbeen waar er een tenotomie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ CSA spier en vezel</li> <li>→ MHC-expressie</li> <li>→ Myonuclear number sol, plantaris</li> </ul>	<p><b><u>Spiermassa:</u></b></p> <p>HU alleen resulteerde in een significante daling in het absoluut gewicht van de sol spier, een 24 en 35% vermindering van Pre- en Post-CC waardes, respectievelijk.</p> <p><b><u>Vezeltype:</u></b></p> <p>Daling in het percentage van de type I vezels, en een vermeerdering in het percentage van het type I+2 en type II vezels van de sol in alle HU groepen vergeleken met eender welke controlegroep.</p> <p>Minimale effecten na 10d HU bij de plantaris spier.</p>

		<p>gebeurde van de distale pezen van de soleus, plantaris, gastrocnemius, tibialis anterior en de extensor digitorum longus spieren (HU+tenotomie).</p> <p>Omgeving:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Vrij eten en drinken</li> <li>→ Achterbenen kwamen niet tot op de grond of tegen de kooi.</li> <li>→ Controle ratten zaten individueel in een kooi met dezelfde grootte als de HU-groep.</li> <li>→ 12u licht/12u donker cyclus</li> <li>→ temp 23°C, 55% vochtigheid</li> </ul> <p>Na dissectie van de spieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Spier verlengd in een optimale rustpositie</li> <li>→ Vastgezet op een kurk</li> <li>→ Direct ingevroren met</li> </ul>		<p>De meest significante aanpassing was een vermeerdering in het percentage van hybride vezels (1+2) in alle HU groepen vergeleken met de Pre-CC groep.</p> <p><b><u>Vezel CSA:</u></b></p> <p>Een significante daling in de CSA van alle vezeltypes in de sol spier van alle HU groepen vergeleken met de Pre-CC en Post-CC (uitgezonderd type I+2 vezels in de HU-C) groepen.</p> <p>Significante vermindering in CSA van alle vezeltypes in plantaris spier van alle HU groepen vergeleken met de Pre-CC en Post-CC groepen.</p> <p>HU alleen resulteerde in een significante atrofie vergeleken met de 2 controlegroepen, enkel voor de snelste vezeltypes (type IIa/x en 2b vezels).</p> <p><b><u>Myonuclear aantal:</u></b></p> <p>Het aantal myonuclei per millimeter van de vezellengte was gedaald in de puur type I MHC</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>isopentaaan in vloeibare stikstof.</p> <p>→ Bewaard op -80°C tot de analyse ervan.</p> <p>→ Er werd een overdosis gegeven aan de ratten.</p>	<p>vezels van de sol in de HU-C groep.</p> <p>In de plantaris spier waar enkel snelle MHC vezels zijn, was lager in alle HU groepen dan in controlegroepen.</p> <p><b><u>Algemeen:</u></b></p> <p>Wanneer alle vezeltypes in de SOL zijn gecombineerd, al deze parameters waren kleiner in alle experimentele groepen vergeleken met de controlegroep.</p> <p>Het aantal myonuclei was lager in alle behandelgroepen vergeleken met de controlegroep.</p> <p><b><u>Lengte sarcomeer:</u></b></p> <p>Gemiddelde sarcomeer lengte van sol en plantaris vezels van controle ratten: <math>\pm 3.0</math> en <math>\pm 2.7</math> <math>\mu\text{m}</math>, respectievelijk. De gemiddelde lengte was korter in alle experimentele groepen vergeleken met de controlegroep, sol (van <math>\pm 2.2</math> tot <math>2.3</math> <math>\mu\text{m}</math>), en de plantaris (van <math>\pm 2.2</math> tot <math>2.3</math> <math>\mu\text{m}</math>). De gemiddelde lengte was identiek tussen alle experimentele</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				groepen.
<b>Stelzer &amp; Widrick, 2003</b>	<p>C57BL/6 muizen</p> <p>Alle muizen waren mannelijk en tussen de 8 en 12 weken oud.</p> <p>ICR en CBA/J muizen.</p>	<p>7 dagen acclimatisatie</p> <p>Gerandomiseerd over HS groep en WB groep.</p> <p>Hierna 7 dagen lang HS via een staart harnas. De muizen werden geanestheseerd tijdens het ophangen van de staart zodat er geen beschadiging van de spieren kon gebeuren.</p>	<p>Functionele reacties van trage vs snelle spiervezels na 7 dagen HS.</p>	<p><b><u>Studie 1: Reactie C57BL/6 muizen op 7d HS</u></b></p> <p><u>Spiermassa:</u> sol daalde met 24% na 7d HS. Plantaris met 17%, gastrocnemius met 22% en TA met 11%. Geen effect op massa EDL.</p> <p>7d HS had geen effect op de MHC isoform van de sol. (n=7; 21.6± 2.1% type I; 75.5± 3.4% type IIa(x); 2.9 ± 2.0% type IIb; P&gt; 0.05 voor alle vergelijkingen).</p> <p><u>CSA:</u> snelle vezels beschreven als type IIa(x) MHC en de type IIx en 2b MHCs. Vezel CSA en absolute P0 volgde een patroon in welke type IIx/2b vezels &gt; type I vezels &gt; type IIa vezels, met elke groep significant verschillend van de andere. Type IIx/2b vezels produceerde een grotere P0/CSA dan type IIa(x) vezels, maar de grote van het verschil was enkel 6%.</p> <p>Zoals verwacht, V0 was het</p>

			<p>snelst in type IIx/2b vezels, gemiddeld in type IIa(x) vezels, en het traagste in de MHC type I vezels (alle vergelijkingen <math>P &lt; 0.05</math>).</p> <p>7d HS verminderde de vezel CSA met 33, 33 en 16%, vezel P0 met 46, 47 en 33%, en vezel P0/CSA met 15, 20 en 17%, in vezels die type I, 2a(x) en 2x/2b MHC uitdrukken, respectievelijk.</p> <p><b><u>Studie 2: reactie van ICR-muizen op 7d HS</u></b></p> <p>Na 7d HS: massa ICR sol spier gedaald met 43%, de plantaris met 21% (<math>P = 0.06</math>), gastrocnemius met 27%, de TA met 23% en de EDL met 20%.</p> <p>Bij WB ICR muizen, bestond de trage MHC uit <math>49.2 \pm 2.4\%</math> (<math>n = 6</math>) van het totale MHC. In HS ICR was dit voor de trage MHC enkel <math>31.8 \pm 3.3\%</math> (<math>n = 4</math>) van het totale MHC (<math>P &lt; 0.01</math>).</p> <p>Type I vezels hebben een significant tragere <math>V_0</math> dan type II vezels. De type I vezels zijn</p>
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>groter in CSA en produceren een grotere absolute P0 dan de type II vezels. De P0/CSA verschilde niet tussen trage en snelle vezels.</p> <p><b>7d HS:</b> gaf een significante daling in het vezel CSA, P0, en P0/CSA, samen met een significante verhoging in de V0 van de ICR sol vezels. Veranderingen in P0/CSA (-13% voor beide type I en 2a vezels) en V0 (+14 en +12% voor type I en 2 vezels, respectievelijk) waren onafhankelijk van het vezeltype.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wel significante verschillen op vezeltype specifieke veranderingen in CSA en absolute P0 bij de MHC x HS-groep.</li> <li>- De relatieve dalingen in CSA en P0 voor type I vezels (39 en 47%, respectievelijk) waren groter dan de dalingen bij de type IIa(x) vezels (21</li> </ul>
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



				<p>en 31%, respectievelijk).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- De snelle vezels waren significant smaller in CSA en produceerde kleinere P0 waarde dan trage vezels in de WB-groep. Maar deze waren gelijk in CSA en produceerde dezelfde P0 als de trage vezels na HS.</li> </ul> <p><b><u>Study 3: reactie van de CBA/J-muizen op 7d HS.</u></b></p> <p>7d HS verminderde de massa van de sol met 22%. Spieren die ook atrofie toonde: de plantaris met (-16%), de gastrocnemius met (-15%) en de TA met (-12%), maar niet de EDL.</p> <p>Trage MHC: 49.9±0.6% (n=6) van de totale MHC in WB-groep, maar in de HS groep was dit enkel 34.6±2.9% (n=4) van de totale MHC (P&lt;0.001).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- V0 van type II vezels</li> </ul>
--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>was significant groter dan die van de type I vezels. De trage vezels van de HS-groep, produceerde ook een grotere P0/CSA dan de snelle vezels, maar de grootte van dit verschil was klein (&lt;4%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trage en snelle vezels toonde significante dalingen in vezel CSA (34 en 36%, respectievelijk), P0 (41 en 43%, respectievelijk), en P0/CSA (11 en 12%, respectievelijk) met geen algemene verandering in de V0.</li> <li>- Deze veranderingen in CSA, P0, en P0/CSA zijn gelijk voor de trage en snelle vezels.</li> </ul>
--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>Taylor &amp; Kandarian, 1994</b></p>	<p>15 volwassen (176-200g) en 10 jonge (76-100g) vrouwelijke Wister ratten.</p>	<p>4 dagen acclimatisatie in omgeving, ongelimiteerde toegang tot eten en water.</p> <p>5 volwassen ratten zijn gerandomiseerd over de controlegroep (CTR), 5 zijn aangewezen voor de HU groep en 5 zijn aangewezen voor de sciatic zenuw denervatie groep.</p> <p>De jonge ratten werden gebruikt voor compensatoire hypertrofie</p> <p>5 jonge ratten dienen als controledieren en de andere 5 ondergingen een synergistische verwijdering.</p> <p><b><u>HU:</u></b> Ratten werden lichtjes ingeslapen Staart schoongemaakt met alcohol + ingespoten met toughskin Proximale tweederde van de ventrale en dorsale zijden van de staart werd de tape geplakt. Orthopedisch materiaal werd rond de staart vastgemaakt met</p>	<p>- Maximum isometric force (P0)</p>	<p><b><u>Spiermassa (mg):</u></b> 52% daling in sol spiernmassa in de HU groep vs CTR op dag 14.</p> <p><b><u>Myofibrillair proteïne (mg/spier):</u></b> 66% daling in sol spier in de HU groep myofibrillair proteïne concentratie (mg/g netto spiernmassa) daalde met 28% in de HU groep voor de sol spier.</p> <p><b><u>P0:</u></b> Vergeleken met CTR-waardes, de absolute P0 sol spier daalde met 73% in de HU groep na 14d. Specifieke P0 vd sol in de HU-groep, genormaliseerd op de totale spier CSA (N/cm<sup>2</sup>) verminderde met 42% Specifieke P0 vd sol in de HU-groep, genormaliseerd op de myofibrillaire CSA was 20 % lager dan de waardes van de CTR</p> <p><b><u>Gemiddelde spiervezel lengte:</u></b></p>
--------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>elastische tape.</p> <p>Een draad werd vastgemaakt hieraan en de rattenstaart werd zo opgehangen aan de top van de kooi.</p> <p>Wanneer de achterste poten volledig uitgestrekt werden, raakte deze de grond niet.</p> <p><b><u>Spiercontracties:</u></b></p> <p>Stimulatie gebeurde via het Grass-S88 apparaat met een power versterker. Samen met 2 platinum elektrodes op de spier. Metingen werden gedaan op een spierlengte waarbij er een piek twitch contractie was, met een 0,2-ms impuls duratie en supramax voltage.</p> <p>P0 gemeten door:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Verhoogde frequentie van 20-120 Hz</li> <li>→ Trainingsduur sol: 700ms</li> <li>→ Tijd tussen stimulatie trainingen: sol: 2min</li> </ul> <p><b><u>Massa, architectuur, formu-</u></b></p>		<p>De spiervezellengte van de sol spier in de HU-groep waren niet significant verschillen tov de waardes in de CTR groep na 14d.</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><b>les:</b></p> <p>Na spiercontracties:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spieren gepind op optimale lengte: dissectie microscoop op x30 voor de vezellengte te beoordelen. Gemiddelde vezellengte gevonden door het meten vd insertiepunt vd vezels in beide einden van het peesweefsel.</li> <li>- gemiddelde spier CSA(mm<sup>2</sup>) berekend door: ((spiermassa(mg) x cos(vezel pinnation angle))/(spierdensiteit (mg/mm<sup>3</sup>)x vezellengte (mm)))</li> <li>- vezel pinnation angle van 5° en een spier densiteit van 1,06 mg/mm<sup>3</sup> werden gebruikt.</li> </ul> <p>Spiereen werden daarna in isopentane gevoren onder -80°C en later gebruikt om myofibrillair proteine te onderzoeken.</p> <p><b><u>Contractile myofibrillar proteïn isolation:</u></b></p>		
<b>Thompson, 2002</b>	- Ratten	- Immunocytochemistry werd gebruikt om vezel-	- Effecten van inactiviteit op	<b><u>Spiermassa:</u></b> - Type I slow twitch > ty-

		<p>type, percentage soleus vezels te analyseren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HLS model werd gebruikt.</li> </ul>	<p>spierstructuur en functie nagaan</p>	<p>pe II fast twitch atrofie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- extensor spieren &gt; flexor spieren</li> <li>- Soleus spiermassa daling tot 37% na 4-7d inactiviteit</li> </ul> <p><b><u>Vezeltype transformatie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ na 7d inactiviteit: sol en adductor longus spieren -&gt; vermeerdering snelle vezels, 11 en 26% respectievelijk.</li> <li>→ 14d inactiviteit tonen hetzelfde resultaat; verhoging aantal snelle vezels in de trage anti-zwaartekracht spieren met geen veranderingen in snelle twitch spieren.</li> </ul> <p>→ impact op contractiele functie van de spieren.</p> <p><b><u>Myofibril protein loss:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daling in myofibril synthese is het eerste event dat optreedt in de</li> </ul>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>sol als reactie op inactiviteit</p> <p><b><u>Snelheid en piekvermogen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inactiviteit geeft een verhoging van 14 en 20% in maximale verkortingssnelheid van de sol na 6 en 14d, respectievelijk.</li> <li>• Verhoging kan te maken hebben in de vermeerdering van % fast myosine isoforms in de type I vezels van de sol.</li> </ul> <p><b><u>Twitch contractiele eigenschappen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 tot 30% verlaging in contractietijd en relaxatie tijd in sol.</li> <li>• traag -&gt; snelle transformatie in Ca-ATPase isoform in de sol na 15d HLS -&gt; verhoging Ca-ATPase activiteit</li> </ul>
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p><b><u>Vermoeidheid:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geassocieerd met een grotere snelheid in glycogeen depletie en lactaat productie in type I vezels</li> </ul>
Ye et al., 2013	56 volwassen vrouwelijke Sprague-Dawley ratten (16w oud, gewicht: 294-16g bij start)	<p>1 week acclimatisatie.</p> <p>Ratten gerandomiseerd over 4 groepen:</p> <p><b>Spinal cord injury (SCI, n=19)</b></p> <p><b>Bilateral cast immobilization (IMM, n=12)</b> voor 2 weken.</p> <p><b>SCI+IMM, n=12</b></p> <p><b>Control (CTR, n=12)</b></p> <p>Gewrichten ingegipst: enkel 125°, knie 180°, heup 160°.</p> <p>MRI van de sol bij start, op dag 7, dag 14 en dag 21 om veranderingen in spier CSA te beoordelen. MRI werd gebruikt om in vivo longitudinale veranderingen in spieromvang te kwantificeren.</p> <p>Einde week 3: sol kracht metingen van beide sol. Ratten werden verdoofd, sol en gastrocnemius werden gesplitst en de pees hing vast aan een kracht</p>	<p>Veranderingen in spier CSA en gewicht</p> <p>Veranderingen in spierkracht</p> <p>Veranderingen in spiervezels</p>	<p><b><u>Nettogewicht van de spier in IMM-groep:</u></b></p> <p>Significant verschil in absoluut spiergewicht in de IMM-groep van de sol (86±8), TS (1364±149), TA (528±44), EDL (124±8) vergeleken met CTR.</p> <p>Na normalisatie op lichaamsgewicht, gemeten op dag 21, relatieve sol spiermassa is afgenomen met 25% vergeleken met CTR (P&lt;0,05). Voor de TS (5.11±0.55), TA (1.98±0.18), EDL (0.47 ±0.03). Met TS en EDL significant verschillend tov CTR op uitzondering van TA.</p> <p><b><u>Spier-CSA in IMM-groep:</u></b></p> <p>MRI werd gebruikt om in vivo longitudinale veranderingen in spieromvang te kwantificeren.</p> <p><b>TS</b> CSAmix verminderde naar</p>



		<p>transductor. Daarna werd de sol supramaximaal gestimuleerd. Dan 3 keer een maximale isometrische tetanische kracht met een 5 min interval tussen de stimulaties (20-30 V, 80Hz, 1500ms). Hierna werden de sol, GS, TA en EDL weggenomen en gewogen en bevroren in vloeibare stikstof op optimale lengte en bewaard in een cooler van -80°C.</p> <p>Immunohistochemistry werd gebruikt om veranderingen in de sol en EDL-spiervezels te bepalen.</p>	<p>79.2±5.4% op dag 14 (P&lt;0,00001), na 1 week immobilisatie, en toonde een verdere daling in de 2e week, naar 63.9±4.9 % op dag 21 (P&lt;0,0001).</p> <p>Voor <b>TA</b> CSAm<sub>max</sub> was er geen significante daling na 21d.</p> <p><b><u>Spierkrachtmetingen in IMM-groep:</u></b></p> <p>Piek tetanische kracht (P<sub>0</sub>) in de sol toonde een significante daling vs CTR (p=0,0001). Op week 3 was de absolute piek P<sub>0</sub> verminderd met 42% vs CTR.</p> <p><b><u>Spiervezel grootte in IMM-groep:</u></b></p> <p>In de sol spier was er een daling van 50% in de gemiddelde spiervezel grootte vs CTR (P&lt;0,05). De spiervezel grootte in de EDL-spier was ook significant afgenomen vs CTR, dit zelfs meer dan in de sol spier.</p> <p><b><u>Asymmetrie in spiergrootte in IMM-groep:</u></b></p> <p>Redelijk symmetrische hoeveel-</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				heid atrofie. Op dag 14 en 21 was de asymmetrie coëfficiënt $4.3 \pm 1.2$ en $4.4 \pm 1.2$ respectievelijk, waarbij deze niet significant verschillend waren van het startniveau over asymmetrie ( $P=0.16$ ).
<b>Yu, Gao, Feng, &amp; Jin, 2007</b>	Mannelijke Sprague-Dawley ratten die wegen tussen 180-210 g.	<p><b>Controlegroep:</b> mannelijke ratten van dezelfde leeftijd zonder hindlimb suspension</p> <p><b>Hindlimb suspension groep:</b> continue ophang gedurende 4 weken met staart, dmv de gemodificeerde Morey-Holton methode.</p> <p>1 week acclimatisatie in omgeving van <math>22,2^{\circ}\text{C}</math>, 12h licht/donker cyclus. Water en voedsel vrij naar keuze.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veranderingen in contractiliteit tijdens muscle unloading</li> <li>• Weerstand tegen vermoeidheid</li> <li>• Troponine 1, troponine T en troponomyosine veranderingen</li> </ul>	<p><b><u>Spieratrofie en veranderingen in contractiliteit tijdens 4 weken hindlimb unloading:</u></b></p> <p>Hindlimb suspensie model: snelle veranderingen in contractiliteit in sol maar niet in EDL. Deze atrofie in de sol werd al significant na 7 dagen.</p> <p><b>Maximum isometric twitch tension (Pt): sol vs Control:</b> zichtbare afname sol Pt na 7 dagen maar niet significant (<math>P=0,079</math>). Statistisch significant verschil na 14 dagen (<math>P&lt;0,05</math>), werd nog meer voor de hand liggend na 28 dagen (<math>P&lt;0,01</math>).</p> <p><b>Maximum tetanic tension (P0) van de sol vs Control:</b> na 7 dagen verminderd de P0 van</p>

				<p>een continue tetanische contractie met ongeveer 33%, zonder statistisch significant verschil door variatie tussen individuele dieren. Na 14 dagen daalde dit met +-60% (<math>P &lt; 0,01</math>) en na 28 dagen met +-78%. Bij de P0 intermittente tetanische contractie: geen verschil na 7 of 14 dagen. Na 28 dagen was er een vermindering van +-34% (<math>P &lt; 0,01</math>).</p> <p><b>Maximal rate of tension development of sol vs Control:</b> verhoogde na 1 week en vorderde na 2 en 4 weken (<math>P &lt; 0,05</math> en <math>P &lt; 0,01</math>).</p> <p><b>Maximal rate of relaxation of sol vs Control:</b> verhoogde progressief met statistisch significant verschil na 4w (<math>P &lt; 0,01</math>).</p> <p><b><u>Unloading-induced MHC isoform switching:</u></b>  Geen significant verschil in MHC-isoform uiting in EDL-spier tijdens 4 weken HLU.  Rat sol bestaat uit +-90% MHC1</p>
--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>en +10% MHC2 van het totale MHC. Na 4w HLU: progressieve vermindering in MHC1 (P&lt;0,01). Deze vermindering werd gecompenseerd met een vermeerdering van MHC2x die zichtbaar was na 14 dagen en werd de dominante isoform na 28 dagen. <u>Resultaat</u>: traag naar snelle vezelshift in sol, significant na 2 weken.</p> <p><b><u>Unloading-induced switching of thin filament regulatory protein isoforms:</u></b></p> <p>Geen significante veranderingen in thin filament regulatory protein isoforms in de EDL-spier tijdens 4 weken HLU.</p> <p>Y-Tropomyosine in de rat sol begon af te nemen na 14 dagen HU en was amper detecteerbaar na 28 dagen 'unloading'. Dit ondersteunt de trage naar snelle vezel shift.</p> <p>Een vermindering in de ssTnI (slow skeletal troponine) en een vermeerdering in fsTnI (fast</p>
--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>skeletal troponine) was zichtbaar na 14 dagen 'unloading'. Na 28 dagen werd de fsTnI dominant.</p> <p>De vermindering in het ssTnT (slow skeletal muscle TnT) was al zichtbaar na 7 dagen 'unloading'. Dit ging verder tot 28 dagen 'unloading' wanneer de ssTnT minder dan 20% van de controlegroep werd. Aan de andere kant vermeerde het level van fsTnT, dit was zichtbaar na 7 dagen, werd opmerkelijk na 14 dagen HLU en bleef overheersend na 28 dagen.</p> <p><b><u>Decreased fatigue resistance of unloading soleus muscle:</u></b></p> <p>De krachtproductie in de HLU sol daalde veel sneller dan bij een sol in normale omstandigheden. Dit geeft een gelijk patroon aan als die van de EDL. Het snelle vermoeidheidsproces in de EDL was niet veel aangedaan door HLU.</p> <p>Continue tetanische contractie</p>
--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>vs piek tetanische kracht werd als index gebruikt voor de hoge frequentie vermoeidheid van de sol. De resultaten tonen een 28% vermindering na 7 dagen HLU, 32% na 14d en 66% na 28 dagen.</p> <p>Er was ook een dalende vermoeidheidsweerstand van de HLU sol tegen intermitterend tetanische contractie. Deze daling was significant na 7 dagen HLU. De volgende 3 weken was er wel geen verdere daling in de HLU groep. De EDL-vermoeidheidspatronen zijn niet aangedaan door de HL suspension.</p>
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabel 12: Resultaten

	<b>Hindlimb suspension (HLS) of Non-Weight bearing (NWB)</b>	<b>Cast Immobilization</b>
<b>Spier + Vezel cross-sectionele doorsnede (CSA in <math>\mu\text{M}</math>)</b>	<p><b>Babcock et al. (2015):</b> daling vezel CSA Tibialis anterior (TA)</p> <p><b>Boonyarom et al. (2009):</b> daling CSA soleus type I en 2 na 2 weken. type I meer aangedaan. daling CSA EDL type I en 2 na 2 weken.            → grotere afname in soleus voor type I            → grotere afname in EDL voor type II</p> <p><b>Deschenes et al. (2001):</b> daling CSA type I vezels in de SOL na 4 weken</p> <p><b>Feng et al. (2016):</b> daling soleus CSA na 4 weken</p> <p><b>Fitts et al. (1991):</b> daling CSA type I en 2 vezels na 2 weken</p> <p><b>Hanson et al. (2013):</b> daling 10% na 7 dagen in volledige kuit. daling 13% (kuit), 10% (gastroc) en 25% (sol) na 14 dagen voor spiermassa. 17.6% daling CSA gastroc na dag 7 en 24.5% daling na dag 14 voor type I vezels. 28.4% daling CSA sol na dag 7 en 35% na dag 14 voor type I vezels.</p> <p><b>Kasper et al. (1993):</b> type I lox vezels; significant verlies van 36% vergeleken met CTR na 7d.</p> <p><b>Kim &amp; Thompson (2013):</b> 21% daling in vezeldiameter in middeloude groep (24-31m) na 2w.</p> <p><b>Ohira et al. (2006):</b> significante daling alle vezeltypes van sol &amp; plantaris vergeleken met de pre-CC en post-CC.</p> <p><b>Stelzer &amp; Widrick (2003):</b> na 7d HLS verminderde de vezel CSA met 33%, 33% en 16%, in vezeltype I, 2a(x) en 2x/2b MHC, respectievelijk.</p>	<p><b>Ye et al. (2013):</b> Triceps surae significante daling: 79.2±5.4% na 1 week immobilisatie. Na 2 weken verdere significante daling 63.9±4.9%. Tibialis anterior: geen significante daling na 21d. Gemiddelde spiervezelgrootte sol gedaald met 50% (<math>p &lt; 0.05</math>).</p>
<b>Vezeltypeshift</b>	<p><b>Anderson et al. (1999):</b> shift van type I naar type II in de soleus</p> <p><b>Boonyarom et al. (2009):</b> daling type I en stijging type II voor sol</p>	/

	<p><i>stijging type I en daling type II voor EDL</i></p> <p><b>Canon &amp; Goubel (1995):</b> <i>stijging type II en daling type I in soleus</i></p> <p><b>Deschenes et al. (2001):</b> <i>toename type I en daling type II vezels in de EDL</i></p> <p><b>Fitts et al. (1991):</b> <i>meer type II en minder type I soleusvezels na 2 en 4 weken</i></p> <p><b>Kasper, C.E. et al. (1993):</b> <i>% type IIgl vezels daalde 27%, %type IIo vezels verhoogde tot 138% van controlewaarde.</i></p> <p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> <i>relatieve stijging type II vezels van 20% naar 30%, transformatie van type I naar type II vezels.</i></p> <p><b>Ohira et al. (2006):</b> <i>Daling % type I vezels, vermeerdering % type I+2 en type II vezels van sol vergeleken met CTR. Meest significante aanpassing: vermeerdering % hybride vezels (1+2).</i></p> <p><b>Thompson (2002):</b> <i>na 7d sol en add longus spieren -&gt; vermeerdering snelle vezels, 11% en 26% respectievelijk. 14d tonen hetzelfde resultaat; verhoging snelle vezels in trage anti-zwaartekracht spieren met geen verandering in snelle twitch spieren.</i></p> <p><b>Yu et al. (2007):</b> <i>sol: na 4w progressieve vermindering in MHC type I (p&lt;0.01) -&gt; vermeerdering MHC type II zichtbaar na 14d en na 28d werd MHC type II de dominante isoform. Traag -&gt; snelle vezelshift significant na 2w.</i></p>	
<p><b>Vermoeidheid</b></p>	<p><b>Feng et al. (2016):</b> <i>weerstand tegen vermoeidheid in sol daalt na 4 weken</i></p> <p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> <i>vermoeidheidsindex was significant verhoogd na 45 en 70d voor de sol.</i></p> <p><b>Thompson (2002):</b> <i>grotere snelheid in glycogeen depletie en lactaat productie in type I vezels.</i></p> <p><b>Yu et al. (2007):</b> <i>weerstand in sol tegen intermitterende tetanische contractie is significant gedaald na 7d. Geen verdere daling in de volgende 3w. EDL werd niet aangedaan.</i></p>	<p>/</p>



<p><b>Maximale verkortingsnelheid (Vmax)</b></p>	<p><b>Canon &amp; Goubel (1995):</b> hogere verkortingsnelheid in de soleus</p> <p><b>Fitts et al. (1991):</b> stijging in type I sol vezels</p> <p><b>Kim &amp; Thompson (2013):</b> MHC type I vezels niet veranderd. MHC type II vezels significante daling bij jongvolwassen (-15%) en middeloude groep (-30%).</p> <p><b>Stelzer &amp; Widrick (2003):</b> V0 type II vezels significant groter dan die van type I vezels</p> <p><b>Thompson (2002):</b> verhoging van 14 en 20% van de sol na 6 en 14d, respectievelijk.</p>	<p>/</p>
<p><b>Absoluut piekvermogen</b></p>	<p><b>Kim &amp; Thompson (2013):</b> middeloude groep (24-31m) -&gt; 53% vermindering na 2w + MHC type II vezels, 29% daling in genormaliseerd vermogen (piekvermogen uitgedrukt tov vezel CSA)</p>	<p>/</p>
<p><b>twitch tensie (Pt)</b></p>	<p><b>Canon &amp; Goubel (1995):</b> daling 64% in de soleus</p> <p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> sol tensie significant verminderd na 70d HLS (<math>P &lt; 0.05</math>), verminderd maar niet significant na 45d. EDL: vermindering na 70d, niet significant.</p> <p><b>Yu et al. (2007):</b> significant verschil met control vanaf 14d (<math>p &lt; 0.05</math>), maar niet na 7d.</p>	<p>/</p>
<p><b>tetanische tensie (P0)</b></p>	<p><b>Canon &amp; Goubel (1995):</b> daling van 82% in de soleus</p> <p><b>Feng et al. (2016):</b> daling in soleus na 4 weken (18 mN/mm → 9 mN/mm)</p> <p><b>Hanson et al. (2013):</b> daling tetanische kracht sol met 37.8% na 1 dag, 41% na 14 dagen.</p> <p><b>Kim &amp; Thompson (2013):</b> 38% daling P0 in jongvolwassen groep (5-12m) (<math>p = 0.007</math>) van de MHC type I vezels. Voor MHC type II vezels in jongvolwassen groep: 16% daling (<math>P = 0.008</math>) en in middeloude groep: 40% daling (<math>P &lt; 0.001</math>).</p> <p><b>Stelzer &amp; Widrick (2003):</b> daling vezel P0 met 46, 47 en 33% en vezel P0/CSA, in vezeltype I, 2a(x) en 2x/2b MHC, respectievelijk.</p> <p><b>Taylor &amp; Kandarian (1994):</b> sol daling met 73%</p>	<p><b>Ye et al. (2013):</b> sol significante daling tov CTR (<math>p = 0.0001</math>). Na 3w was de P0 met 42% verminderd.</p>

	<p>in HLS groep vergeleken met CTR na 14d. Specifieke P0, genormaliseerd op totale spier CSA (<math>N/cm^2</math>) daalde met 42%. Specifieke P0, genormaliseerd op myofibrillaire CSA -&gt; 20% lager dan CTR groep</p> <p><b>Yu et al. (2007):</b> sol: na 7d -&gt; daling van 33%. na 14d met +- 60% en na 28d met +- 78%.</p>	
<b>contractietijd (ms)</b>	<p><b>Canon &amp; Goubel (1995):</b> stijging van de contractietijd</p> <p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> Time-to-peak tension lijkt groter in de HLS groep voor EDL en sol vergeleken met CTR.</p> <p><b>Thompson (2002):</b> 19% daling in sol</p> <p><b>Yu et al. (2007):</b> sol: verhoogde na 1w en vorderde na 2 en 4w (<math>p &lt; 0.05</math> en <math>p &lt; 0.01</math>)</p>	/
<b>Relaxatietijd</b>	<p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> Half-relaxatietijd lijkt groter in de HLS groep voor EDL en sol vergeleken met CTR groep.</p> <p><b>Thompson (2002):</b> 30% daling in sol</p> <p><b>Yu et al. (2007):</b> sol: verhoogde progressief met statistisch significant verschil na 4w (<math>p &lt; 0.01</math>) (470 mN/S na 7 dagen → 850 mN/s)</p>	/
<b>Calcium</b>	<p><b>Fitts et al. (1991):</b> verhoogde activatie drempel in type I sol vezels</p> <p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> Calcium levels waren significant lager na 70d, maar niet na 45d.</p> <p><b>Thompson (2002):</b> Traag -&gt; snelle transformatie in Ca-ATPase isoform in sol na 15d HLS -&gt; verhoging Ca-ATPase activiteit</p>	/
<b>spierkracht</b>	<p><b>Hanson et al. (2013):</b> 22% daling na 1 dag, 25% na 3 dagen, 20% na 7 dagen en 25% na 14 dagen</p>	<b>Hinkle et al. (2005):</b> absolute spierkracht afgenomen met +-25% in EDL en sol
<b>Spiermassa gewicht</b>	<p><b>Kasper et al. (1993):</b> significante daling sol massa na 7d. Significante daling plantaris massa na 7d.</p> <p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> significante</p>	<b>Hinkle et al. (2005):</b> daling van +-20% in tibialis anterior en medial gastrocnemius na 10 dagen. Verlies van +-

	<p>daling gewicht sol (<math>p &lt; 0.05</math>), niet significant voor EDL. 33.87% sol, 15.08 EDL na 45 dagen. 6.98% en 9.91% na 70 dagen vergeleken met CTR.</p> <p><b>Ohira et al. (2006):</b> Significante daling na tien dagen HLS in absoluut gewicht van sol, een 24 en 35% vermindering van pre-suspension cage control en post-suspension CC, respectievelijk.</p> <p><b>Stelzer &amp; Widrick (2003):</b> sol daalde met 24% na 7d. Plantaris met 17%. Gastrocnemius met 22%. Tibialis anterior met 11%.</p> <p><b>Taylor &amp; Kandarian (1994):</b> 52% daling in sol spiermassa (mg) in HLS groep vs CTR groep op dag 14.</p> <p><b>Thompson (2002):</b> type I slow twitch &gt; type II fast twitch atrofie. extensoren &gt; flexoren. sol spiermassa daling tot 37% na 4-7d.</p>	<p>25% in EDL en sol na 10 dagen.</p> <p><b>Ye et al. (2013):</b> na 21d, sol spiermassa afgenomen met 25%. Triceps surae + EDL ook significant verschillend tov CTR groep.</p>
<b>Atrofie spiervezels</b>	<p><b>Kourtidou-papadeli et al. (2004):</b> Zowel type I als 2a vezels meer geatrofieerd na 70d</p> <p><b>Ohira et al. (2006):</b> Significante atrofie, enkel voor de snelste vezeltypes (2a/x en 2b)</p>	/
<b>Myofibril proteïn loss</b>	<p><b>Taylor &amp; Kandarian (1994):</b> myofibrillar proteïn content (mg/spier) gedaald met 66% in sol van de HLS groep. Myofibrillar proteïn contentration (mg/g netto spiermassa) daalde met 28% in sol van HLS groep.</p> <p><b>Thompson (2002):</b> daling synthese -&gt; eerste event dat optreedt in sol als reactie op de inactiviteit</p>	/
<b>Lengte sarco-meer</b>	<p><b>Ohira et al. (2006):</b> Gemiddelde sarcomeerlengte van sol en plantaris vezels CTR groep, <math>\pm 3.0</math> en <math>\pm 2.7 \mu\text{m}</math>, respectievelijk. In HLS groep sol: van <math>\pm 2.1</math> tot <math>2.2 \mu\text{m}</math>, plantaris: van <math>\pm 2.2</math> tot <math>2.3 \mu\text{m}</math> -&gt; gemiddelde lengte korter in HLS groep.</p>	/

## Deel 2: Onderzoeksprotocol

### 1 INLEIDING

Disuse kan op vele manieren worden opgevat: Bed rest, immobilisatie, inactiviteit en hindlimb suspension zijn enkele voorbeelden en leiden tot structurele veranderingen in de spier (Degens & Alway, 2006). Andere mogelijke vormen van disuse zoals neurogene (denervatie, spinal cord injury,...) en musculoskeletale aandoeningen zullen eveneens leiden tot een verdere vermindering van de functionele capaciteit van de spieren (Chan & Vallbona, 2003). Space flights of gewichtloosheid, waar bewegingen niet gelimiteerd zijn, maar wel beweging is zonder invloed van de zwaartekracht, hebben ook een effect van disuse (Chan & Vallbona, 2003). Gewichtloosheid creëren is in het dagelijks leven niet relevant, daarlangs is het moeilijk om hier een experimentele setting van te simuleren.

Een sedentaire levensstijl kan zowel bij jongeren als volwassenen voorkomen waarbij de negatieve gezondheidseffecten voor beide groepen vergelijkbaar zijn (de Rezende, Rey-Lopez, Matsudo, & do Carmo Luiz, 2014; Gordon, Kelleher, & Kimball, 2013). Het is namelijk geweten dat er een verminderde metabolische activiteit plaatsvindt wanneer men langdurig inactief is (Chan & Vallbona, 2003). Volgens de Rezende et al. (2014) is de prevalentie van een sedentaire levensstijl vergeleken met andere leeftijdsgroepen het hoogst bij de oudere populatie, > 60 jaar.

Hindlimb suspension, een van de meest gebruikte vormen van disuse en kan gemakkelijk uitgevoerd worden bij muizen en/of ratten. De achterste poten worden opgehangen aan een kooi, waardoor de muizen en/of ratten zich enkel nog maar met hun voorste poten kunnen voortbewegen. Dit is een methode die door Morey voor het eerst beschreven is in 1979 (Anderson et al., 1999). Hierbij is er nog steeds een isometrische of dynamische contractie van de spieren van de opgehangen pooten mogelijk (Cho et al., 2016). HS wordt bij voorkeur gebruikt om inactiviteit en bed rest te imiteren (Kim & Thompson, 2013).

Het is duidelijk dat er een verlies aan spiermassa en spierkracht zal ontstaan wanneer we organismen aan hindlimb suspension blootstellen. Daarnaast zullen er ook veranderingen optreden op vezeltype niveau en zal er een snellere vermoeidheid van de spier ontstaan (Thompson, 2002). Naast aanpassingen op spierniveau treden er op neuromusculair, vasculair, moleculair en metabolisch vlak ook veranderingen op. Nu ligt de focus enkel op het musculaire niveau. Tevens is het belangrijk om de musculaire veranderingen te kennen met het oog op revalidatie.



## 2 DOEL ONDERZOEK

### 2.1 ONDERZOEKSVRAGEN

Welke intrinsieke spiervezelaanpassingen of veranderingen komen voor op vlak van spierkracht bij disuse?

### 2.2 HYPOTHESEN

Het is duidelijk dat de spierkracht en spiermassa zal afnemen wanneer een spier aan inactiviteit wordt blootgesteld. Er zal een vezeltype shift ontstaan van type I naar type II vezels. Dit zal worden nagegaan d.m.v. volgend onderzoeksprotocol.



### 3 METHODE

#### 3.1 ONDERZOEKSDESIGN

Er zal geopteerd worden voor een Randomized Control Trial (RCT).

#### 3.2 PARTICIPANTEN

Het onderzoek zal uitsluitend op muizen worden uitgevoerd.

##### 3.2.1 INCLUSIECRITERIA

Jong tot middel-oude muizen zullen worden gebruikt voor deze studie.

##### 3.2.2 EXCLUSIECRITERIA

Er zal worden geëxcludeerd wanneer de muizen ouder zijn dan vijf maanden en jonger dan 31 maanden (Kim & Thompson, 2013). De muizen moeten gezond zijn (afwezigheid van mogelijke ziekte of aandoening). Ratten zullen worden geëxcludeerd.

##### 3.2.3 REKRUTERING

Via het animalium van de Universiteit Hasselt zullen de muizen worden gerekruteerd.

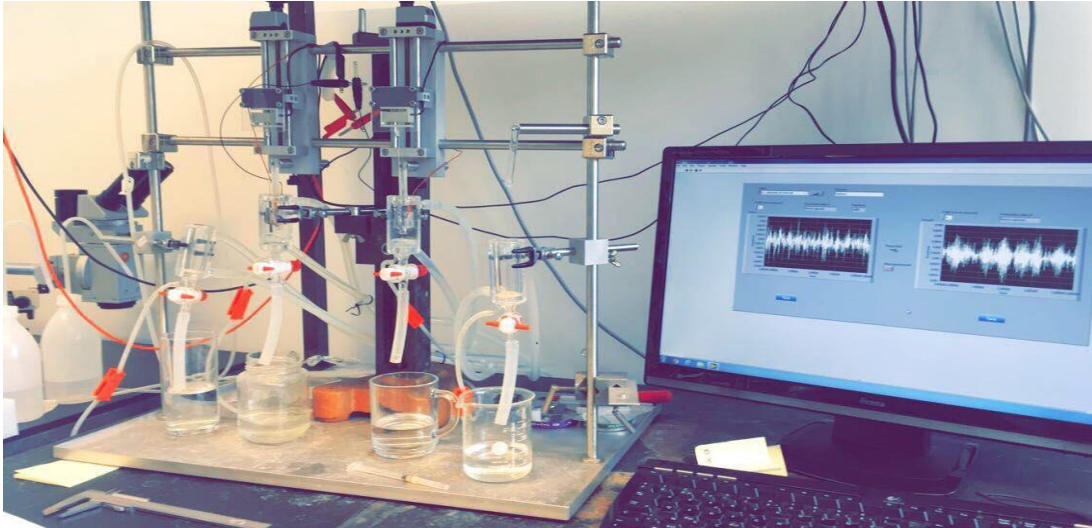
#### 3.3 MEDISCHE ETHIEK

De muizen worden gerekruteerd met overleg van het animalium. Er zal voor animal welfare gezorgd worden en de muizen komen op een ethische manier aan hun einde.

#### 3.4 INTERVENTIE

De muizen worden verdeeld over twee groepen. Een hindlimb suspensie groep (HLS) en een controlegroep (CTR). De HLS-groep zal worden blootgesteld aan inactiviteit gedurende 14 dagen d.m.v. ophanging van de achterste poten. De muis kan nog vrij bewegen met de voorste poten. De controlegroep wordt vrij in de kooien geplaatst. De dieren hebben vrij toegang tot voedsel en drank. Na 14 dagen van inactiviteit zullen de muizen worden verdoofd dmv isofluraan. Daarna worden de sol, EDL spieren gedissecteed en zullen deze in badjes met Krebsbuffer geplaatst worden. Voordat de spieren worden getest, worden deze minstens 15 minuten in de badjes gelegd voor stabilisatie. De badjes worden voorzien van zuurstof (95%) en koolstofdioxide (5%). De badjes bestaan uit dubbele beglazing en hiertussen stroomt er water met een temperatuur tussen 22°C en 24°C om de krebsbuffer te verwarmen.





### Spierkrachtmetingen

- De spieren worden opgehangen aan een krachtsensor. De passieve (/p/) en actieve (/a/) kracht van de spier wordt weergegeven op de grafiek in het programma Labview. Wanneer de spieren zijn opgehangen worden deze terug in de krebbuffer geplaatst.
- De spier wordt opgedraaid tot een bepaalde lengte waarbij de /p/ spanning gelijk is aan 0.005 N (5mN). Dit is gemiddeld gezien de plaats waar de /a/ kracht (= totaal - passief) het hoogst zal zijn, zo zal L0 worden bepaald. Het programma zal worden gestart en contracties worden gegeven. Na elke contractie wordt de lengte met 0.5 - 1.0 mm omhoog of omlaag gedraaid. De maximale /a/ spanning is het plateau van +/- één mm breed. Voor de bepaling van L0 zal een bepaalde frequentie in Hz gebruikt worden voor de sol en voor de EDL
- Na het bepalen van L0 wordt de spier op deze lengte gestimuleerd op verschillende frequenties. De kracht per frequentie wordt telkens bijgehouden door het programma
- Twitch piek en tetanische piek worden gemeten

### Vermoeidheidsprotocol

De spier wordt gedurende tien min lang gestimuleerd, daarna volgt er een rustperiode. De maximale kracht na vermoeidheid wordt hier gemeten.

### Spierlengte

De spierlengte zal worden gemeten nadat L0 bepaald is. Het is van belang dat enkel de spierbuik wordt gemeten en niet de pees.

### CSA

- Via immunohistochemische analyse zal de CSA berekend worden.
  - Dissectie van de spieren
  - Gelegd in optimale snijtemperatuur
  - Ingevroren in vloeibare stikstof bij -80°C

- Secties van tien  $\mu\text{m}$  worden gesneden bij  $-20^{\circ}\text{C}$  met een cryostat microtoom waarvan het glas ingesmeerd is met gelatine. De secties worden weer opgeborgen bij  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- Voor de berekening van de CSA worden 50 vezels van drie tot vijf verschillende regio's in de spier gemeten. De bepaling gebeurt door de spieren te fotograferen met een digitale camera die gemonteerd is aan fluorescente microscoop. Via software wordt de CSA bepaald (Hanson et al., 2013).

### Spiermassa

Het spiermassa gewicht (in mg) zal op het einde van elk protocol worden gemeten.

### Vezeltype-distributie

Preincubatie pH van 4.55 voor de sol en 4.40 voor de EDL (Deschenes et al., 2001). Visualisatie onder microscoop met contrast x40 (Deschenes et al., 2001).

Wanneer de spieren alle delen van de interventie hebben doorlopen, zullen deze worden ingevroren.



### 3.5 UITKOMSTMATEN

#### 3.5.1 PRIMAIRE UITKOMSTMATEN

Er zal primair gekeken worden naar de spierkracht van de spieren die zijn blootgesteld aan disuse.

#### 3.5.2 SECUNDAIRE UITKOMSTMATEN

Secundair zal de CSA van de volledige spier en spiervezel worden gemeten. Daarnaast zal de lengte en het gewicht van de spieren gemeten worden. De vermoeidheid van de spieren zal worden gemeten dmv een vermoeidheidsprotocol en kijkt men naar de daling van de spierkracht waarde. Tenslotte zal er ook naar een vezeltype shift worden gezocht.

### 3.6 DATA-ANALYSE

De data-analyse wordt door middel van de gegevens die zijn opgeslagen in het programma Labview geïnterpreteerd. Daarna worden deze waardes vergeleken met controlegroepen en de statistische analyse wordt met behulp van het programma JMP voltooid. Er wordt geopteerd voor een mixed model analyse.



#### 4 TIME PLANNING

- September 2018: Start proefopzet van hindlimb suspensie bij de muizen
- Oktober-december 2018: Metingen eerste HLS en controle muizen (EDL en sol)
- Vanaf januari 2019: statistische analyse
- Februari – juni: uitschrijven resultaten en discussie onderzoek



## 5 REFERENTIELIJST

- Anderson, J., Almeida-Silveira, M. I., & Perot, C. (1999). Reflex and muscular adaptations in rat soleus muscle after hindlimb suspension. *J Exp Biol*, 202(Pt 19), 2701-2707.
- Chan Andy S. and Carlos Vallbona. (2003). Immobilization. *Handbook of physical medicine and rehabilitation basics*.
- Cho, S. H., Kim, J. H., & Song, W. (2016). IN Vivo Rodent Models of Skeletal Muscle Adaptation to Decreased Use. *Endocrinology and Metabolism-Enm*, 31(1), 31-37. doi:10.3803/EnM.2016.31.1.31
- de Rezende, L. F., Rey-Lopez, J. P., Matsudo, V. K., & do Carmo Luiz, O. (2014). Sedentary behavior and health outcomes among older adults: a systematic review. *BMC Public Health*, 14, 333. doi:10.1186/1471-2458-14-333
- Degens, H., & Alway, S. E. (2006). Control of muscle size during disuse, disease, and aging. *Int J Sports Med*, 27(2), 94-99. doi:10.1055/s-2005-837571
- Deschenes, M. R., Britt, A. A., & Chandler, W. C. (2001). A comparison of the effects of unloading in young adult and aged skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 33(9), 1477-1483. doi:10.1097/00005768-200109000-00009
- Gordon, B. S., Kelleher, A. R., & Kimball, S. R. (2013). Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states. *Int J Biochem Cell Biol*, 45(10), 2147-2157. doi:10.1016/j.biocel.2013.05.039
- Hanson, A. M., Harrison, B. C., Young, M. H., Stodieck, L. S., & Ferguson, V. L. (2013). LONGITUDINAL CHARACTERIZATION OF FUNCTIONAL, MORPHOLOGIC, AND BIOCHEMICAL ADAPTATIONS IN MOUSE SKELETAL MUSCLE WITH HINDLIMB SUSPENSION. *Muscle Nerve*, 48(3), 393-402. doi:10.1002/mus.23753
- Kim, J. H., & Thompson, L. V. (2013). Inactivity, age, and exercise: single-muscle fiber power generation. *J Appl Physiol* (1985), 114(1), 90-98. doi:10.1152/jappphysiol.00525.2012
- Thompson, L. V. (2002). Skeletal muscle adaptations with age, inactivity, and therapeutic exercise. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 32(2), 44-57. doi:10.2519/jospt.2002.32.2.44





## 6 BIJLAGEN ONDERZOEKSPROTOCOL

**Naam & Voornaam STUDENT:** Arne Budo

**Naam & Voornaam (CO)PROMOTOR & PROMOTOR:** Dr. P. Van Noten

**TITEL masterproef (Nederlandstalig of Engels):** De intrinsieke spieraanpassingen door disuse

LITERATUURSTUDIE	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De belangrijkste concepten en conceptuele kaders van het onderzoekdomein uitdiepen en verwerken	31/10/17	31/10/17	Een eerste verkenning binnen dit domein was niet simpel. Het vergde veel opzoek-en leeswerk.
De belangrijkste informatie opzoeken als inleiding op de onderzoeksvraag van de literatuurstudie	22/11/17	27/11/17	Door stages werd deze deadline enkele dagen later gehaald. Dit was echter geen probleem.
De opzoekbare onderzoeksvraag identificeren en helder formuleren in functie van de literatuurstudie	27/11/17	15/01/18	Het identificeren van een correcte onderzoeksvraag was net simpel. De studenten hebben lang moeten nadenken en uitproberen.
De zoekstrategie op systematische wijze uitvoeren in relevante databanken	23/01/18	29/01/18	Over de zoekstrategie is

			zeer lang gedaan daar dit relatief nieuw was. Een van de moeilijkste delen van MP1.
De kwaliteitsbeoordeling van de artikels diepgaand uitvoeren	12/02/18	27/03/18	Deadline later behaald omwille van stages. Echter geen problemen mee ondervonden.
De data-extractie grondig uitvoeren	19/3/18	19/3/17	Nam zeer veel tijd in beslag
De bevindingen integreren tot een synthese	24/02/18	23/02/18	Veel trial en error.

<b>ONDERZOEKSPROTOCOL</b>	<b>Gestelde deadline</b>	<b>Behaald op</b>	<b>Reflectie</b>
De onderzoeksvraag in functie van het onderzoeksprotocol identificeren	1/05/18	1/05/18	Daar we al bij andere onderzoeken van de promotor hebben mogen meehelpen, was dit niet meer zo moeilijk.
Het onderzoeksdesign bepalen en/of kritisch reflecteren over bestaande onderzoeksdesign	30/5/18	30/5/18	Moeilijk om een onderzoeksdesign te ontwikkelen. Hebben ons gebaseerd op een lopende studie die ongeveer overeenkomt.
De methodesectie (participanten, interventie, uitkomstmaten, data-analyse) uitwerken	30/5/18	30/5/18	Enkel data-analyse is nog niet 100% zeker. De

			manier van analyseren lokt nog wat discussie uit tussen de studenten.
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------

<b>ACADEMISCHE SCHRIJVEN</b>	<b>Gestelde dead- line</b>	<b>Behaald op</b>	<b>Reflectie</b>
Het abstract tot the point schrijven	30/5/18	30/5/18	Moeilijk om te bepalen wat er wel en niet in het abstract dient te komen.
De inleiding van de literatuurstudie logisch opbouwen	26/2/18	24/2/18	Aan de inleiding hebben we lang gewerkt. Er moet veel in uitgelegd worden om het doel en moeilijkere termen in de literatuurstudie begrip- baar te maken voor lezers die niets van het domein kennen.
De methodesectie van de literatuurstudie transparant weergegeven	24/4/18	24/4/18	Niets op te merken
De resultatensectie afstemmen op de onderzoeksvragen	14/5/18	8/5/18	Sommige resultaten in enkele studies waren moeilijk te begrijpen. Het was dan ook niet simpel om deze op een goede manier over te brengen.
In de discussiesectie de bekomen resultaten in een wetenschappelijke tekst integreren en synthetiseren	30/5/18	30/5/18	Moeilijkste onderdeel van de resultatensectie.

Het onderzoeksprotocol deskundig technisch uitschrijven	30/5/18	30/5/18	Door een gebrek aan kennis van dit soort onderzoeken, was dit niet makkelijk. We hebben ons proberen te baseren op een lopend onderzoek van de promotor.
Referenties correct en volledig weergeven	30/5/18	30/5/18	/

**OV= onvoldoende, V= voldoende, G= goed, ZG= zeer goed**

<b>ZELFSTUREND EN WETENSCHAPPELIJK DENKEN EN HANDELEN</b>	<b>Aanvangsfase</b>	<b>Tussentijdse fase</b>	<b>Eindfase</b>
Een realistische planning opmaken, deadlines stellen en opvolgen	V	G	G
Initiatief en verantwoordelijkheid opnemen ten aanzien van de realisatie van de wetenschappelijke stage	G	G	G
Kritisch wetenschappelijk denken	V	V	G
De contacten met de promotor voorbereiden en efficiënt benutten	G	G	G
De richtlijnen van de wetenschappelijke stage autonoom opvolgen en toepassen	V	V	G
De communicatie met de medestudent helder en transparant voeren	ZG	ZG	ZG
De communicatie met de promotor/copromotor helder en transparant voeren	G	G	G
Andere verdiensten:	/	/	/

**Naam & Voornaam STUDENT:** Roets Gregory .....

**Naam & Voornaam (CO)PROMOTOR & PROMOTOR:** Van Noten Pieter.....

**TITEL masterproef (Nederlandstalig of Engels):** De intrinsieke spieraanpassingen door disuse.....

LITERATUURSTUDIE	Gestelde deadline	Behaald op	Reflectie
De belangrijkste concepten en conceptuele kaders van het onderzoekdomein uitdiepen en verwerken	31/10/17	31/10/17	Een eerste verkenning binnen dit domein was niet simpel. Het vergde veel opzoek-en leeswerk.
De belangrijkste informatie opzoeken als inleiding op de onderzoeksvraag van de literatuurstudie	22/11/17	27/11/17	Door stages werd deze deadline enkele dagen later gehaald. Dit was echter geen probleem.
De opzoekbare onderzoeksvraag identificeren en helder formuleren in functie van de literatuurstudie	27/11/17	15/01/18	Het identificeren van een correcte onderzoeksvraag was net simpel. De studenten hebben lang moeten

			nadenken en uitproberen.
De zoekstrategie op systematische wijze uitvoeren in relevante databanken	23/01/18	29/01/18	Over de zoekstrategie is zeer lang gedaan daar dit relatief nieuw was. Een van de moeilijkste delen van MP1.
De kwaliteitsbeoordeling van de artikels diepgaand uitvoeren	12/02/18	27/03/18	Deadline later behaald omwille van stages. Echter geen problemen mee ondervonden.
De data-extractie grondig uitvoeren	19/3/18	19/3/17	Nam zeer veel tijd in beslag
De bevindingen integreren tot een synthese	24/02/18	23/02/18	Veel trial en error.

<b>ONDERZOEKSPROTOCOL</b>	<b>Gestelde deadline</b>	<b>Behaald op</b>	<b>Reflectie</b>
De onderzoeksvraag in functie van het onderzoeksprotocol identificeren	1/05/18	1/05/18	Daar we al bij andere onderzoeken van de promotor hebben mogen meehelpen, was dit niet meer zo moeilijk.



Het onderzoeksdesign bepalen en/of kritisch reflecteren over bestaande onderzoeksdesign	30/5/18	30/5/18	Moeilijk om een onderzoeksdesign te ontwikkelen. Hebben ons gebaseerd op een lopende studie die ongeveer overeenkomt.
De methodesectie (participanten, interventie, uitkomstmaten, data-analyse) uitwerken	30/5/18	30/5/18	Enkel data-analyse is nog niet 100% zeker. De manier van analyseren lokt nog wat discussie uit tussen de studenten.

<b>ACADEMISCHE SCHRIJVEN</b>	<b>Gestelde deadline</b>	<b>Behaald op</b>	<b>Reflectie</b>
Het abstract to the point schrijven	30/5/18	30/5/18	Moeilijk om te bepalen wat er wel en niet in het abstract dient te komen.
De inleiding van de literatuurstudie logisch opbouwen	26/2/18	24/2/18	Aan de inleiding hebben we lang gewerkt. Er moet veel in uitgelegd worden om het doel en moeilijkere termen in de literatuurstudie begrijp-

			baar te maken voor lezers die niets van het domein kennen.
De methodesectie van de literatuurstudie transparant weergegeven	24/4/18	24/4/18	Niets op te merken
De resultatensectie afstemmen op de onderzoeksvragen	14/5/18	8/5/18	Sommige resultaten in enkele studies waren moeilijk te begrijpen. Het was dan ook niet simpel om deze op een goede manier over te brengen.
In de discussiesectie de bekomen resultaten in een wetenschappelijke tekst integreren en synthetiseren	30/5/18	30/5/18	Moeilijkste onderdeel van de resultatensectie.
Het onderzoeksprotocol deskundig technisch uitschrijven	30/5/18	30/5/18	Door een gebrek aan kennis van dit soort onderzoeken, was dit niet makkelijk. We hebben ons proberen te baseren op een lopend onderzoek van de promotor.
Referenties correct en volledig weergegeven	30/5/18	30/5/18	/

<b>ZELFSTUREND EN WETENSCHAPPELIJK DENKEN EN HANDELEN</b>	<b>Aanvangsfase</b>	<b>Tussentijdse fase</b>	<b>Eindfase</b>
Een realistische planning opmaken, deadlines stellen en opvolgen	V	G	G
Initiatief en verantwoordelijkheid opnemen ten aanzien van de realisatie van de wetenschappelijke stage	G	G	G
Kritisch wetenschappelijk denken	V	V	G
De contacten met de promotor voorbereiden en efficiënt benutten	G	G	G
De richtlijnen van de wetenschappelijke stage autonoom opvolgen en toepassen	V	V	G
De communicatie met de medestudent helder en transparant voeren	ZG	ZG	ZG
De communicatie met de promotor/copromotor helder en transparant voeren	G	G	G
Andere verdiensten:			

**Bijlage: Voortgangsformulier**

## VOORTGANGSFOMULIER WETENSCHAPPELIJKE STAGE DEEL 1

DATUM	INHOUD OVERLEG	HANDTEKENINGEN
24/10/2017	Eerste contact, bespreken van onderwerp en onderzoeksvraag, afspraken maken	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
13/11/2017	Afbaken van het onderzoeksterrein. Bespreken waar we naartoe willen gaan	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
27/11/2017	Eerste verkennend gesprek omtrent gevonden artikels	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
15/01/2018	Bespreken zoekstrategie	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
20/02/18	Kort gesprek over vragen die de studenten hadden	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):
22/02/18	Kort samengezeten om de vorderingen tot dan toe te bekijken	Promotor: Copromotor: Student(e): Student(e):