

VU Research Portal

Walking ability and daily functioning in Multiple Sclerosis

Kempen, J.C.E.

2013

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kempen, J. C. E. (2013). *Walking ability and daily functioning in Multiple Sclerosis: A 10-year longitudinal study*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

patiënten

walking
goede
verder
terwijl
alle
gebruikt
minimaal
lansmaten
ontstaan
gaan
SF36
functionele
verandering
subschaaal
klinische
veroorzaken
onderzocht
gemiddelde
MoS
categorie
dagelijks
loopvaardigheid
aangedane
EDSS
lijken
drie
verandering
resultaten
clearance
schaal
hoofdbevindingen
MFWC
ziekte
bepaald
basis
meest
type
niveau
cognitief
change
zenuwstelsel
ogen
zien
proefschrift
loskomen
start
tussen
verbeterde
cognitieve
afzet
indicator
meetinstrument
achteruitgang
kinematica
relatief
posturografie
variabelen
gerelateerde
perifere
stoornissen
lopen
centrale
balans
tijdens
hand
longitudinale
community
loops
afzet
ver
diagnose
meetinstrument
kinematica
relatief
posturografie
ervaren
mogelijk
socia
meetm
ja
gerelateerd
verloop
twee
significant
gemeten

Samenvatting

Loopvaardigheid en dagelijks functioneren bij patiënten met Multiple Sclerosis

Een 10 jaar durend longitudinaal onderzoek



Multipele Sclerose (MS) is een chronische neurologische ziekte, die veel voorkomt bij jong volwassenen en een hoge prevalentie heeft in de westerse maatschappij. MS wordt gekarakteriseerd door het ontstaan van laesies in het centraal zenuwstelsel. Deze laesies kunnen op verschillende plaatsen ontstaan en veroorzaken zo verschillende neurologische symptomen. Deze neurologische symptomen veroorzaken veranderingen in fysiek, cognitief en sociaal functioneren en participeren. Langlopend longitudinaal onderzoek dat is gericht op het dagelijks functioneren van patiënten is van belang voor de gezondheidszorg en revalidatiegeneeskunde. Het eerste gedeelte van dit proefschrift betreft een 10 jaar durende longitudinale studie van een incidentie cohort van 156 patiënten met MS. Het tweede gedeelte van het proefschrift gaat over gereduceerde loopvaardigheid bij MS patiënten. De schade in het zenuwstelsel veroorzaakt veel verschillende stoornissen en beperkingen, maar verminderde loopvaardigheid wordt door vrijwel alle patiënten ervaren. Om beter inzicht te krijgen in de factoren die een rol spelen bij het verminderen van de loopvaardigheid is het nodig om de verschillende stoornissen die een effect hebben op het lopen, te identificeren.

Het klinische doel was de invloed van de schade in het zenuwstelsel op de loopvaardigheid te ontrafelen teneinde zo mogelijk de behandel mogelijkheden te verbeteren.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van het longitudinale onderzoek naar het verloop in het dagelijks functioneren van patiënten met MS. Kennis over het cognitief en fysiek functioneren is van belang voor goede zorg en het toewijzen van de juiste (hulp)middelen vanuit de gezondheidszorg. In 1998 is er een longitudinaal prospectief onderzoek gestart naar de functionele prognose in een cohort van 156 patiënten waarbij onlangs (< 6 maanden) de definitieve diagnose MS was gesteld. Tijdens deze zogenoemde FuPro MS studie lag de interesse bij de domeinen fysiek functioneren, cognitief functioneren en mentale gezondheid, sociaal functioneren en algemene gezondheid. Ondanks de relatief geringe neurologische problemen direct na de diagnose, hadden tussen de 9%-39% van de patiënten een afwijkende score op één of meer van de bovengenoemde domeinen. Drie jaar na de diagnose bleek dat de neurologische beschadigingen en het fysiek functioneren waren verslechterd, terwijl op de

andere domeinen geen significante effecten werden gezien. De achteruitgang was meer zichtbaar in de patiënten waarbij vanaf het begin van de ziekte sprake was van een progressief verloop zonder exacerbaties (*non-relapsing onset*: NRO type MS), vergeleken met de patiënten waarbij het begin van de ziekte gekenmerkt werd door de aanwezigheid van exacerbaties (*relapsing onset*: RO type MS). De duur van de longitudinale studie werd verlengd, aangezien een studieduur van 3 jaar relatief kort is voor een langzaam progressieve ziekte als MS. De deelnemers werden onderzocht bij de start, 6 maanden, 1, 2, 3, 6 en 10 jaar na diagnose. De deelnemers ondergaan een neurologisch onderzoek, de Expanded Disability Status Scale (EDSS), en vullen twee vragenlijsten in over het dagelijks functioneren, de Functional Independence Measure (FIM) en subschalen van de Medical Outcome Short Form (SF36). Daarnaast werden nog een aantal determinanten meegenomen die effect zouden kunnen hebben op het verloop van functioneren: leeftijd tijdens start van de studie, geslacht, type MS en het gebruik van ziekte modulerende medicijnen. De veranderingen binnen de patiënt gedurende die tien jaar werden geanalyseerd met een lineair mixed model. De EDSS en het fysiek functioneren veranderden significant over de tijd en de snelheid van de verandering was sneller in de NRO-groep. Daarnaast was er een relatie tussen de leeftijd en het gebruik van ziekte modulerende medicijnen en de neurologische stoornissen en het fysiek functioneren. Het cognitief functioneren, gemeten door middel van de FIM, en het sociaal functioneren, gemeten met de SF36, verslechterde significant in de tijd, maar in dezelfde orde van grootte in beide typen MS. Mentale gezondheid, algemene gezondheid en de fysieke rol, allen drie gemeten met de SF36, lieten geen tijd gerelateerde achteruitgang zien in de eerste 10 jaar na diagnose. Uit dit onderzoek concluderen we dat, ondanks dat een hoog percentage MS patiënten bij het begin van de ziekte al functionele beperkingen heeft, 10 jaar na de diagnose de veranderingen in het dagelijks functioneren van MS patiënten relatief mild zijn.

Het doel van **hoofdstuk 3** was om te bepalen welke specifieke loopsnelheid correspondeert met een categorie van de Modified Functional Walking Categories (MFWC) en om te bepalen wat de minimale klinisch relevante verandering (MIC: minimally important change) in loopsnelheid is bij een

verandering van de MFWC. De MFWC is een valide maat om de mate van mobiliteit en de daarmee samenhangende activiteiten in het dagelijks leven te meten; dit wordt ook wel *level of community walking* genoemd. De meetschaal focust op de functionele vaardigheden die iemand nodig heeft in huis en buitenshuis. Het voordeel van het gebruik van een *community walking* schaal is de mogelijkheid om beperkingen in mobiliteit te generaliseren naar sociaal-maatschappelijke participatie. In deze studie is gebruik gemaakt van de loopsnelheid, gemeten met de 10 meter looptest (start vanuit stilstand en maximale loopsnelheid), de MFWC en de EDSS van de 156 patiënten van de eerste zes meetmomenten tot zes jaar na diagnose. Met een Receiver Operating Characteristic (ROC) curve zijn de afkapwaarden van de loopsnelheid voor elke MFWC categorie bepaald. Een ongelimiteerde *community walker* heeft minimaal een loopsnelheid van 1.63 m/s. Een patiënt behoort tot de groep minst gelimiteerde *community walkers* wanneer ten minste een loopsnelheid van 1.35 m/s wordt behaald, en de meest gelimiteerde *community walker* heeft minimaal een loopsnelheid van 1.04 m/s. De patiënten met een loopsnelheid van minimaal 0.48 m/s, vallen in de categorie die binnenshuis alle benodigde vaardigheden nog lopend kan uitvoeren (*unlimited household walkers*). Van elke categorie heeft de afkapwaarde een sensitiviteit hoger dan 0.8. Dit betekent dat meer dan 80% van de patiënten in de juiste MFWC categorie geplaatst zal worden wanneer deze loopsnelheden als afkappunten gebruikt worden. Om te bepalen wat de MIC van loopsnelheid is, werden de patiënten in drie groepen verdeeld gebaseerd op de verandering op de MFWC tussen de verschillende meetmomenten. Een groep patiënten die stabiel was gebleven tussen twee meetmomenten, een groep patiënten die op de MFWC schaal 1 categorie achteruit is gegaan en een groep patiënten die 1 categorie verbeterde op de MFWC schaal. In een periode van 6 jaar is de gemiddelde loopsnelheid van de stabiele groep en de verbeterde groep nauwelijks veranderd, maar de gemiddelde loopsnelheid van de groep die achteruit was gegaan was duidelijk langzamer. Echter, het was niet mogelijk om een MIC in loopsnelheid te definiëren wanneer een verandering van 1 categorie op de MFWC als anker werd gebruikt. We concludeerden dat aan elk niveau van *community walking* een specifieke loopsnelheid toegewezen kan worden. Om de verandering in *community walking* te bepalen, zal het

niveau van *community walking* gemeten moeten worden, aangezien dit niet bepaald kan worden aan de hand van de *minimally important change* in loopsnelheid.

In **hoofdstuk 4** hebben we onderzocht wat de relatie is tussen zelf gerapporteerde vermoeidheid en energieverbruik tijdens het lopen (ECw: energy cost during walking) en hoe zelf gerapporteerde vermoeidheid en ECw gerelateerd zijn aan fysiek functioneren. Bij patiënten met MS is vermoeidheid een van de meest beperkende symptomen, maar de etiologie is nog onduidelijk. In onderzoek bij MS worden voornamelijk vragenlijsten over MS gerelateerde vermoeidheid gebruikt om de ernst van de symptomen en de impact die vermoeidheid heeft op het dagelijks leven te bepalen. Energieverbruik is een meer objectieve maat gerelateerd aan vermoeidheid, die gebruikt kan worden om te onderzoeken of de ervaren vermoeidheid veroorzaakt wordt door fysieke inefficiëntie. Van 75 patiënten die deelnamen aan de 10jaars meting werd de ECw, vermoeidheid en het fysiek functioneren bepaald. Vermoeidheid werd bepaald met drie verschillende meetinstrumenten, twee vragenlijsten, namelijk de fatigue severity scale (FSS) en de medical outcome study short form subschaal vitality (SF36 V) en een visueel analoge schaal (VAS). Het fysiek functioneren werd bepaald met de medical outcome study short form subschaal physical functioning (SF36 PF). De drie vermoeidheidsmetingen vormden samen het construct vermoeidheid. Aan de hand van *structural equation modeling* werden de onderliggende hypothetische constructen en hun onderlinge relaties bepaald. De resultaten lieten zien dat ECw geen determinant van vermoeidheid was, terwijl vermoeidheid, ECw en ernst van de ziekte 75% van de variantie in fysiek functioneren verklaarden. We concludeerden dat de ervaren vermoeidheid van MS patiënten met minimale tot gemiddelde loopproblemen, niet gerelateerd is aan ECw. Een mogelijk verklaring kan het verschil zijn in perifere vermoeidheid (bv. spiervermoeidheid) en centrale vermoeidheid (meer subjectief gevoel van vermoeidheid, met een cognitieve component). ECw kan een meetinstrument zijn voor perifere vermoeidheid, terwijl de latente variabele vermoeidheid een meetinstrument kan zijn voor centrale vermoeidheid.

In **hoofdstuk 5** is de relatie tussen dynamische balans, uitgedrukt in *margin of stability* (MoS), en statische balans onderzocht. Daarnaast hebben we geëvalueerd of de MoS gerelateerd was aan de ernst van MS. Verstoringen van de balans kunnen een grote impact hebben op het dagelijks leven. De uitkomstmaten die op dit moment gebruikt worden, zoals de Berg Balans Schaal en de Tinetti Performance Oriented Assessment, lijken niet sensitief genoeg om balansverstoringen te detecteren bij mild aangedane MS patiënten. Posturografie lijkt beter in het registreren van kleine verstoringen in de balans. Echter, posturografie is een meetinstrument van statische balans, terwijl balans behouden in dynamische situaties een grotere uitdaging is voor MS patiënten. De MoS is een kwantitatieve maat voor de dynamische balans tijdens het lopen, maar is nog niet eerder onderzocht bij patiënten met MS. Naast de MoS, worden de dubbele standsfase en de stapbreedte ook wel gebruikt om de dynamische balans te onderzoeken, omdat mensen met balansproblemen vaak een voorzichtiger looppatroon aannemen. Onze hypothesen waren: (1) de meer uitdagende condities van de posturografiemeting zullen beter correleren met de dynamische balansmaten; (2) patiënten met grotere balansverstoringen tijdens de posturografie zullen ook een grotere MoS hebben en (3) de MoS kan onderscheid maken in de ernst van de ziekte (EDSS), ook bij de minimaal aangedane patiënten. Van 81 patiënten die deelnamen aan de metingen op het tiende jaar werd de statische en dynamische balans gemeten. De statische balans werd gemeten in vijf verschillende condities (ogen open en ogen gesloten op verharde ondergrond, ogen open en ogen gesloten op een ondergrond van foam en een cognitieve taak). De MoS werd bepaald aan de *center of pressure* tijdens het lopen. Tegelijkertijd werd ook de duur van de dubbele standsfase en de stapbreedte gemeten. De correlatie tussen de dynamische balansmaten en de posturografie werden berekend. De correlatiecoëfficiënten waren allemaal significant maar laag. De correlatiecoëfficiënten namen niet toe naarmate de condities van de posturografie uitdagender werden. Met een regressie analyse werd onderzocht of er een significante relatie aanwezig was tussen de MoS en de ernst van de MS, maar slechts 12% van de variantie in de MoS kon worden verklaard met de EDSS. We concludeerden dat de MoS en de andere dynamische balansmaten, bij MS patiënten die lopen zonder loophulpmiddel, minimaal gerelateerd waren aan de posturografiematen.

Verder kan men zich afvragen of de MoS als dynamische balansmaat bruikbaar is bij patiënten met MS. Door de eenvoud van de dubbele standfase en stapbreedte krijgen deze maten de voorkeur boven de meer complexe MoS.

In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of het mogelijk is verschillende gangpatronen te identificeren bij patiënten met MS door kinematica, de afzet (*push off*), het loskomen van de voet tijdens de zwaafase (*clearance*) en spiercoördinatie tijdens het lopen te combineren. Beperkingen in de loopvaardigheid zijn een substantieel probleem voor patiënten met MS. Voor het ontwikkelen van doelgerichte en vroege behandelingen is het belangrijk de functionele veranderingen in het lopen te begrijpen. Het identificeren van looppatronen kan hieraan bijdragen. Bij MS is het meeste onderzoek naar lopen gericht op de spatio-temporele parameters. Deze globale parameters hebben als nadeel dat niet weergegeven wordt wat de mogelijke veranderingen zijn in gewrichten van de onderste extremiteit en ze geven geen beeld van de kwaliteit van het gaan. Het wordt onderschreven dat kinematica een meer compleet beeld geeft van het gaan. Aangezien MS in verschillende neurologische systemen kan voorkomen, kan het zijn dat er verschillende stoornissen in het gaan geïdentificeerd kunnen worden. Bij 81 patiënten met een ziekte duur van 10 jaar is een 2-dimensionale gangbeeldanalyse uitgevoerd. Er zijn videobeelden gemaakt in zowel het sagittale als het frontale vlak en tegelijkertijd werden elektromyografische (EMG) signalen geregistreerd van vijf spieren in elk been. Met een ingebouwd krachtenplatform werd de grondreactiekracht gemeten. In totaal werden 73 kinematica-, EMG- en krachtenplatform variabelen gescoord voor elke patiënt. *Latent class analysis* werd gebruikt om subklassen van gerelateerde patiënten te vinden. Gangpatronen werden gedefinieerd op basis van de homogeniteit van variabelen binnen een latente klasse en heterogeniteit van variabelen tussen de latente klassen. We concludeerden dat in onze populatie van MS patiënten drie loopklassen konden worden gedefinieerd op basis van een set van negen variabelen, die bestaat uit *heel-rise* tijdens het laatste gedeelte van de standfase, de afzet, *clearance initial swing*, plantairflexie van de enkel in *mid-swing*, bekkenrotatie, arm-romp bewegingen, activiteit van de m. gastrocnemius in *pre-swing*, de *M-wave* en de gemiddelde afzetkracht. De drie klassen lijken voornamelijk een beeld te volgen van geleidelijke achteruitgang van de afzet tijdens het gaan.

In **hoofdstuk 7** hebben we een aantal methodologische issues bediscussieerd, de belangrijkste bevindingen benadrukt, suggesties gedaan voor verder onderzoek en een aantal klinische implicaties genoemd. We hebben de consequenties van de methodologische keuzen met betrekking tot ontbrekende data en de onderzoeksofzet besproken. Hieruit hebben we geconcludeerd dat voor hoofdstuk 3 en 6 meegewogen moet worden dat de resultaten gebaseerd op minimaal tot mild aangedane MS patiënten niet gegeneraliseerd kunnen worden naar ernstig aangedane patiënten.

De hoofdbevindingen van dit proefschrift waren:

1. in vergelijking met veranderingen in het cognitief functioneren, de geestelijke gezondheid en het sociaal functioneren laat het fysiek functioneren de grootste achteruitgang zien in de eerste 10 jaar na de definitieve diagnose MS.
2. snelle loopsnelheid, gemeten met de 10 meter looptest, is gerelateerd aan de loopvaardigheid buitenshuis en kan dus gebruikt worden als indicator voor de loopvaardigheid van de patiënten.
3. De ervaren vermoeidheid van MS patiënten is niet gerelateerd aan het energieverbruik tijdens het lopen. Energieverbruik tijdens het lopen heeft een negatieve relatie met fysiek functioneren. MS gerelateerde vermoeidheid lijkt een grote centrale component te hebben, die mogelijk veroorzaakt wordt door veranderingen in het centraal zenuwstelsel.
4. Aan de hand van een set van 9 variabelen, geobserveerd bij een 2D gangbeeld analyse, kunnen MS patiënten in drie verschillende loopklassen worden ingedeeld. Deze 9 variabelen zijn voornamelijk gerelateerd aan de afzet en het loskomen van de voet in de zwaafase (*clearance*). Deze loopklassen passen bij het neurodegeneratieve beeld van MS.

Deze hoofdbevindingen geven richting voor verder onderzoek. We suggereren om het longitudinale onderzoek te continueren om meer inzicht te krijgen in de neurodegeneratieve achteruitgang en het dagelijks functioneren. We pleiten ervoor dat het cohort wordt uitgebreid met patiënten met een

ziekte duur van minimaal 10 jaar, zodat de statistische power behouden kan worden. Verder zou met een kwalitatief goed gerandomiseerd onderzoek bepaald moeten worden wat de meest effectieve behandeling is om de MS gerelateerde vermoeidheid te verminderen. De TREFAMS ACE studie (*Treating Fatigue In Multiple Sclerosis: Aerobic training, Cognitive Behavioural Therapy, Energy Conservation Management*) is zo een gerandomiseerd onderzoek waarin in de effectiviteit van drie verschillende revalidatiegeneeskundige interventie voor vermoeidheid wordt onderzocht. Ten aanzien van dynamische balans is er meer klinimetrisch onderzoek nodig om een goede uitkomstmaat te ontwikkelen. Tevens is het zinvol om verder onderzoek te doen naar de validiteit en betrouwbaarheid van het scoreformulier van de gangbeeldanalyses en de loopklassen, om het mogelijk te maken de loopklassen te implementeren in de klinische praktijk.

Ten aanzien van de klinische implicaties, tonen we aan dat loopsnelheid een belangrijke indicator is voor het niveau van *community walking* en voor fysiek functioneren. Verder lijkt centrale vermoeidheid de hoofdoorzaak van de MS gerelateerde vermoeidheid, hiermee wordt ondersteund dat energiemanagement en cognitieve gedragstherapie veelbelovende behandelingen lijken. Ten slotte kunnen aan de hand van een relatief eenvoudige observatie van 9 gangbeeld variabelen, kunnen patiënten met MS geïdentificeerd worden in drie verschillende loopklassen. Een verminderde afzet lijkt de eerste aanwijzing MS patiënten voor het ontstaan van loopproblemen.

