

Nederlandse samenvatting

Multiple sclerose

Multiple sclerose (MS) is een chronisch, progressieve ziekte van de hersenen en het ruggenmerg, gezamenlijk ook wel het centrale zenuwstelsel genoemd. MS wordt gekenmerkt door ontstekingen in het centrale zenuwstelsel, ook bekend als *neuro-inflammatie*. Een ander belangrijk kenmerk van MS is de geleidelijke afname van het hersenweefsel, die we *neurodegeneratie* noemen. Mensen met MS kunnen een breed scala aan klachten ervaren, zoals problemen met bewegen, geheugenstoornissen en/of ernstige vermoeidheid. Deze symptomen kunnen een aanzienlijke impact hebben op zowel de kwaliteit van leven als de deelname aan het dagelijks leven.

De klachten bij MS kunnen verschillende patronen volgen. Vaak begint MS als een aandoening waarbij klachten plotseling verergeren en daarna gedeeltelijk herstellen. Dit wordt *relapse-remitting MS* genoemd, en deze klachten worden vooral toegeschreven aan neuro-inflammatie. Naast deze vorm van MS is er een geleidelijke, onomkeerbare achteruitgang zonder herstel, dat we *progressieve MS* noemen. Bij een deel van de mensen met relapse-remitting MS ontwikkelt de ziekte zich na verloop van tijd tot een progressieve vorm, oftewel secundair progressieve MS. Daarnaast is er een kleine groep patiënten die vanaf het begin een geleidelijke achteruitgang ervaart; dit heet primair progressieve MS.

In de afgelopen decennia is veel vooruitgang geboekt op het gebied van medicamenteuze behandeling van MS. Er zijn nu diverse medicijnen beschikbaar die ontstekingen in het centrale zenuwstelsel effectief kunnen onderdrukken. Voor de behandeling van neurodegeneratie zijn echter nog onvoldoende effectieve medicijnen voorhanden.

Naast medicamenteuze behandelingen zijn er ook niet-medicamenteuze behandelingen die vaak worden ingezet om symptomen van MS te verlichten, zoals fysieke training bij een fysiotherapeut. Het kan bijdragen aan het verbeteren of behouden van de fysieke fitheid, de loopvaardigheid, het dagelijks functioneren en bijvoorbeeld het verminderen van vermoeidheid.

Uit recent onderzoek komen aanwijzingen naar voren dat fysieke training mogelijk ook een positief effect heeft op het ziekteproces zelf. Het lijkt er bijvoorbeeld op dat fysieke training neurodegeneratie zou kunnen vertragen. Om deze effecten beter te begrijpen, is meer onderzoek nodig waar dit proefschrift een eerste stap toe is. Het doel van dit proefschrift was:

“Het onderzoeken van de invloed van fysieke fitheid en fysieke training op neurodegeneratie en klachten die relevant zijn voor het dagelijks functioneren van mensen met MS”

In Hoofdstuk 1 van dit proefschrift wordt de huidige kennis over MS, fysieke fitheid en fysieke training, en de onderlinge samenhang van deze factoren uitgebreid besproken. Hierbij

wordt een duidelijk onderscheid gemaakt tussen fysieke fitheid en fysieke training. *Fysieke fitheid* verwijst naar een momentopname van de lichamelijke conditie, zoals het uithoudingsvermogen of de spierkracht. *Fysieke training* daarentegen omvat een sport- of beweeginterventie die specifiek is gericht op het behouden of verbeteren van deze fysieke fitheid.

Fysieke fitheid

In **Hoofdstuk 2** hebben we onderzocht hoe inspannend lopen is voor mensen met MS. Problemen met lopen behoren vaak tot de eerste en meest zichtbare symptomen van de ziekte. In onze studie hebben we gekeken naar de hoeveelheid energie die nodig is om op een gebruikelijk tempo te wandelen. Daarnaast hebben wij het uithoudingsvermogen van de deelnemers onderzocht. Het uithoudingsvermogen hebben we op twee manieren bepaald: ten eerste door de totale beschikbare hoeveelheid energie te meten, oftewel de maximale aerobe capaciteit, en ten tweede door het energieverbruik vast te stellen op de grens tussen activiteiten die niet-vermoeiend of wel-vermoeiend zijn. Vervolgens hebben we het energieverbruik tijdens het lopen uitgedrukt ten opzichte van het uithoudingsvermogen, een maat die we de *relatieve belasting van het lopen* noemen.

Bij 45 mensen met MS met loopproblemen hebben we deze relatieve belasting gemeten. We ontdekten dat zij een hoge relatieve belasting hebben tijdens het lopen: gemiddeld gebruiken ze 60% van hun totale energiecapaciteit en bijna 90% van de energie ten opzichte van de grens tussen niet-vermoeiend en wel-vermoeiend. Bijna een derde van de deelnemers liep zelfs boven deze grens, wat betekent dat lopen voor deze groep snel vermoeiend kan worden.

De metingen van de relatieve belasting van het lopen bieden inzicht in het onderliggende probleem: is het uithoudingsvermogen verminderd, kost lopen meer energie, of is het een combinatie van beide? Met deze informatie kunnen behandelingen gericht worden afgestemd op de oorzaak van de loopproblemen van de patiënt. Afhankelijk van de oorzaak kunnen behandelingen zich bijvoorbeeld richten op het verbeteren van het uithoudingsvermogen of juist op het verlagen van het energieverbruik tijdens het lopen.

In **Hoofdstuk 3** hebben we onderzocht hoe belastend deelname aan sociaal-maatschappelijke activiteiten is voor mensen met MS. In dit onderzoek hebben 70 mensen met MS een week lang een mobiele telefoon app (Whereabouts app) gebruikt om activiteiten in hun dagelijks leven te monitoren. De app registreerde via GPS of iemand zich op een locatie bevond of onderweg was (transport). De deelnemers registreerden zelf welke activiteit of vorm van transport dit betrof, zoals bijvoorbeeld huishoudelijke taken, werk of school, wandelen, of autorijden. Daarnaast gaven ze aan hoe belastend ze deze activiteit vonden op een schaal van 1 (helemaal niet zwaar) tot 10 (heel zwaar).

Tegelijkertijd droegen de deelnemers een Fitbit-horloge, waarmee de hartslag gedurende deze week werd geregistreerd. Met behulp van de hartslaggegevens hebben we berekend hoe lichamelijk inspannend de activiteiten waren, uitgedrukt in een percentage van de hartslagreserve. Dit percentage geeft aan hoe intensief het hart werkt tijdens een activiteit, in relatie tot de maximale "ruimte" die het hart heeft om sneller te kloppen (de hartslagreserve). Het percentage hartslagreserve varieert van 0%, overeenkomend de rusthartslag in volledige ontspanning, tot 100%, wat gelijkstaat aan de maximale hartslag bij maximale inspanning.

Uit het onderzoek bleek dat mensen met MS de belasting van hun sociaal-maatschappelijke activiteiten gemiddeld beoordeelden tussen een 3 en een 6. De fysieke inspanning, gemeten als percentage van de hartslagreserve, lag tussen de 19% en 33%. Beide metingen, de ervaren belasting en de gemeten fysieke inspanning, geven aan dat sociaal-maatschappelijke activiteiten over het algemeen laag tot matig inspannend waren.

Er was echter geen duidelijke relatie tussen de intensiteit van de activiteiten, gemeten met de Fitbit op basis van de hartslagreserve, en de mate waarin deelnemers deze activiteiten als belastend ervaren. Vermoeidheid speelde daarbij een belangrijke rol; mensen die meer vermoeid waren, vonden activiteiten zwaarder dan minder vermoeide deelnemers. Een belangrijke conclusie is dat ervaren inspanning tijdens sociaal-maatschappelijke activiteiten en fysieke inspanning twee verschillende aspecten zijn, die afzonderlijk van elkaar beoordeeld moeten worden.

In **Hoofdstuk 4** hebben we de relatie tussen fysieke fitheid en de hersenen onderzocht bij mensen met progressieve MS. We hebben fysieke fitheid op meerdere manieren onderzocht. Zo hebben we gekeken naar het uithoudingsvermogen, de kracht van de beenspieren en de door de patiënt zelf gerapporteerde dagelijkse hoeveelheid fysieke activiteiten. Tegelijkertijd hebben we met behulp van een MRI-scan naar de hersenen gekeken. Wij hebben naar de mate van neurodegeneratie gekeken door het totale hersenvolume, het volume van de grijze hersenschors, en het volume van de diepe grijze stof te onderzoeken.

Daarnaast hebben we gekeken naar hoe verschillende hersengebieden met elkaar communiceren, dit noemen we *functionele connectiviteit*. Deze functionele connectiviteit kan ook gemeten worden met behulp van een MRI-scan. Functionele connectiviteit geeft inzicht in hoe goed hersengebieden samenwerken tijdens rust of activiteit. In dit onderzoek hebben wij gekeken naar de functionele connectiviteit in rust.

De resultaten toonden aan dat mensen met progressieve MS een lagere fysieke fitheid hebben in vergelijking met gezonde mensen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Daarnaast bleek dat zij gemiddeld een kleiner hersenvolume hebben en een lagere functionele connectiviteit tussen bepaalde hersengebieden.

We vonden geen sterke verbanden tussen fysieke fitheid en hersenvolumes. Wel zagen we aanwijzingen voor een mogelijke relatie tussen een beter uithoudingsvermogen en een hogere

functionele connectiviteit. Ook vonden we aanwijzingen voor een verband tussen meer zelf gerapporteerde fysieke activiteit en een hogere functionele connectiviteit. Deze verbanden bleken echter niet sterk genoeg om als statistisch significant te worden beschouwd.

De bevindingen suggereren dat er mogelijk een link bestaat tussen fysieke fitheid en hoe goed hersengebieden met elkaar communiceren. Dit biedt interessante aanknopingspunten voor verder onderzoek om deze relatie beter te begrijpen en te bevestigen.

Fysieke training

Om te onderzoeken of fysieke training invloed heeft op neurodegeneratie en voor de patiënt-relevante klachten bij MS, hebben we de Exercise PRO-MS-studie opgezet. In Hoofdstuk 5 beschrijven we het onderzoeksprotocol van deze studie. Het doel van Exercise PRO-MS was om de effecten van twee soorten fysieke training te onderzoeken: krachttraining en hoog-intensieve intervaltraining (een vorm van duurtraining), bij 60 mensen met progressieve MS.

Het onderzoek duurde 48 weken en bestond uit drie fasen van elk 16 weken: een baselineperiode waarin de beginsituatie werd vastgesteld, een trainingsperiode, en een vervoloperiode om de langetermijneffecten te evalueren. De deelnemers zouden willekeurig via loting worden toegewezen aan een van de twee trainingsgroepen.

Het hoofddoel van het onderzoek was om te beoordelen of de trainingsprogramma's neurodegeneratie konden remmen. Neurodegeneratie hebben we uitgedrukt als het totale hersenvolume, gemeten met MRI. Daarnaast onderzochten we andere uitkomsten, zoals het volume van de grijze stof in de hersenschors en in de diepe structuren van de hersenen, de functionele connectiviteit tussen hersengebieden, markers voor neurodegeneratie in het bloed, fysieke fitheid, dagelijks functioneren en risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

De start van de studie was oorspronkelijk gepland in februari 2020, maar dit moest worden uitgesteld vanwege de COVID-19-pandemie. De lockdowns en bijbehorende maatregelen maakten het onmogelijk om tijdig te starten, voldoende deelnemers te werven, en trainingssessies te organiseren. Uiteindelijk hebben we besloten om slechts één van de twee trainingvormen te onderzoeken, namelijk krachttraining. Er waren twee belangrijke redenen voor deze beslissing. Ten eerste suggereerde eerder onderzoek dat krachttraining mogelijk effectiever is dan duurtraining bij mensen met MS. Ten tweede was er binnen ons centrum al onderzoek uitgevoerd naar de effecten van duurtraining op vermoeidheid bij mensen met MS, bekend als de *TREFAM-AT studie*. Bloed van deze studiedeelnemers was nog beschikbaar en zo konden wij markers van neurodegeneratie in het bloed alsnog analyseren om een uitspraak te doen over de effecten van duurtraining.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven wij de hoofduitkomsten van de *Exercise PRO-MS studie*. Wij onderzochten of een 16-weekse krachttraining neurodegeneratie bij mensen met progressieve

MS gunstig kon beïnvloeden. Op vier tijdstippen hebben wij neurodegeneratie gemeten, namelijk 16 weken voor de training, een week voor de training, een week na de training en 16 weken na de training.

In totaal deden 30 deelnemers mee. De krachttraining liet een bescheiden maar duidelijke verbetering in spierkracht van meerdere spieren zien. We vonden geen veranderingen in de neurodegeneratie uitkomstmaten. Wel zagen we een mogelijk positief effect: tijdens de baseline en trainingsperiode leek het volume van de grijze stof in de hersenschors iets af te nemen, maar deze afname stopte in de vervoloperiode. Alhoewel er geen directe reactie was 16 weken na de training, zou dit toch kunnen wijzen op het behouden van het hersenschorsvolume na de training. Hersenvolumeverlies verloopt heel langzaam en de trainingsperiode en studierperiode zijn mogelijk te kort geweest om effecten op de hersenen goed te onderzoeken. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of fysieke training echt een bijdrage kan leveren aan het beschermen van de hersenen bij mensen met MS.

In **Hoofdstuk 7** bespreken wij de bloedanalyses van de *TREFAMS-AT studie*. In dit onderzoek werden de effecten van 16-weeken duurtraining vergeleken met een controlebehandeling waarbij deelnemers werden begeleid door een MS-verpleegkundige. Het doel was om te kijken of hoog intensieve duurtraining invloed had op markers voor neurodegeneratie in het bloed.

Markers van neurodegeneratie in het bloed van 55 mensen met MS, waarvan 30 in de duurtrainingsgroep en 25 in de controlegroep, werden voor en na de behandelperiode met elkaar vergeleken. De veranderingen waren in positieve richting maar klein en statistisch niet significant. De bevindingen suggereren dat duurtraining op korte termijn geen direct meetbare verandering veroorzaakt in bloedwaarden voor neurodegeneratie.

In **Hoofdstuk 8** beschrijven wij een tweede analyse van de Exercise PRO-MS studie, waarin we de effecten van krachttraining op het risico op hart- en vaatziekten bij mensen met progressieve MS onderzochten. Het risico op hart- en vaatziekten is verhoogd bij mensen met MS, een belangrijke bijdragende factor is dat zij vaak minder actief zijn en meer tijd zittend doorbrengen, wat een belangrijke risicofactor is voor hart- en vaatziekten.

Onze bevindingen toonden echter aan dat het risico op hart- en vaatziekten bij de deelnemers in het onderzoek niet verschilde van het risico op deze ziekten in de gehele Nederlandse bevolking. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat enkele personen met bestaande hart- en vaatziekten of gerelateerde klachten van deelname aan het onderzoek waren uitgesloten. Daarnaast kan het zijn dat het risico op hart- en vaatziekten bij mensen met progressieve MS niet significant hoger is dan in de algemene bevolking. Een andere verklaring kan zijn dat de deelnemers die interesse toonden in het onderzoek al een actievere levensstijl hadden en daardoor fitter waren.

Daarnaast onderzochten we ook de effecten van krachttraining op risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, cholesterolwaarden, hoog BMI en vetpercentage, en glucosewaarden, maar we vonden geen bewijs dat de training een verandering in deze waarden veroorzaakte. Het is echter belangrijk te benadrukken dat de deelnemers in ons onderzoek geen verhoogd risico hadden, wat waarschijnlijk heeft bijgedragen aan het niet kunnen meten van een effect.

Discussie

In de laatste twee hoofdstukken (**Hoofdstuk 9 en Hoofdstuk 10**) van dit proefschrift vatten we de belangrijkste bevindingen samen en bespreken we de uitkomsten van ons onderzoek. Het onderzoek naar fysieke fitheid en fysieke training wordt beïnvloed door verschillende methodologische factoren. Zo worden er verschillende vormen van fysieke training onderzocht, maar we weten nog onvoldoende welke specifieke onderdelen van deze trainingen het meest effectief zijn. Bovendien wordt vaak onderzoek uitgevoerd bij kleine groepen mensen die al fysiek fit of sportief zijn, wat de generaliseerbaarheid van de bevindingen naar andere patiënten beperkt. Ook ontbreekt er lange termijnonderzoek, wat essentieel is om te begrijpen welke effecten fysieke training en een gezonde actieve leefstijl op de lange termijn heeft. Deze informatie is cruciaal voor het verder onderzoeken van de effectiviteit van fysieke training en hoe we dit als behandeling voor MS zouden kunnen inzetten.